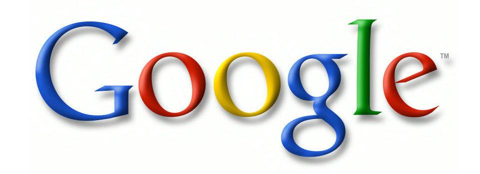




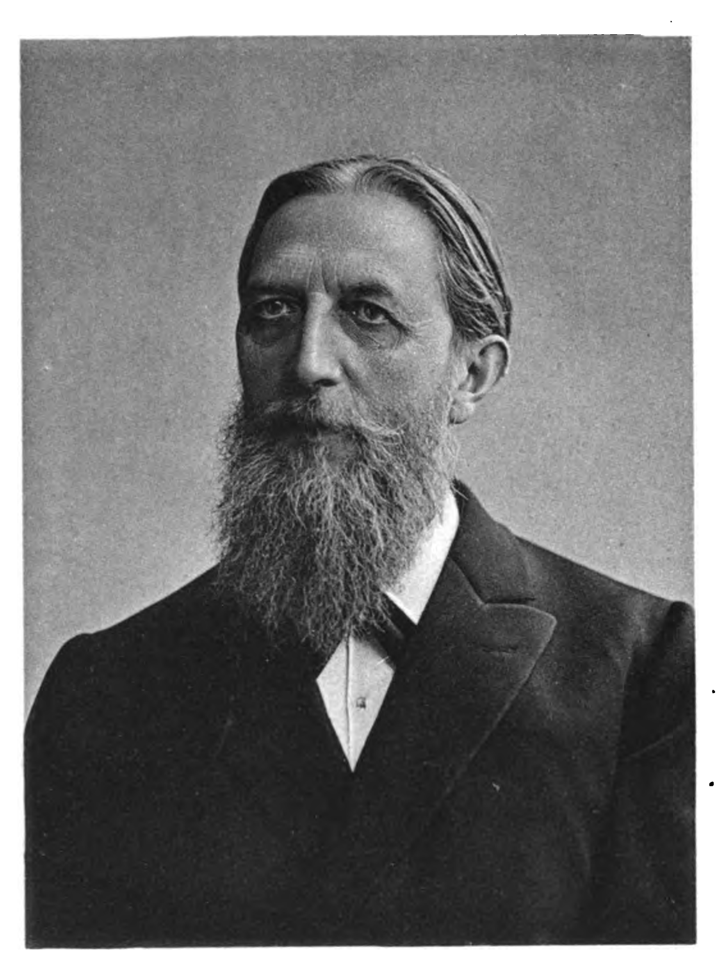
Beiträge zur wissenschaftlichen Medicin und Chemie

Ernst Salkowski





·FROM·THE·FUND·BEQUEATHED·BY·
ROBERT·CHARLES·BILLINGS
1819·1899
TO THE
·BOSTON·MEDICAL·LIBRARY·
Nº 8 THE FENWAY



Salkowski.

Beiträge
zur
wissenschaftlichen Medicin und Chemie.

Festschrift

zu Ehren

des sechszigsten Geburtstages

von

Ernst Salkowski.

Mit 1 Porträt, 2 Tafeln und Textabbildungen.

Berlin 1904.
Verlag von August Hirschwald.
NW. Unter den Linden 68.


MAY 6 1907
LIBRARY.

Herrn Geheimen Medicinalrath

Professor Dr. **Ernst Salkowski**

in Berlin

gewidmet in Dankbarkeit und Verehrung

von seinen

Schülern und Mitarbeitern.

---

11. October 1904.

Inhalt.



I.

Ueber die Charcot-Leyden'schen Kristalle.

Von

E. von Leyden,

Berlin.

Hochgeehrter Herr Geheimrat!
Verehrter Freund und Kollege!

Ihre zahlreichen Schüler und Freunde haben sich vereinigt, um Ihnen zur Feier Ihres 60. Geburtstages ihre Verehrung und volle Anerkennung Ihrer bedeutenden wissenschaftlichen Arbeiten durch Ueberreichung dieser Festschrift auszudrücken, welche eine Sammlung wissenschaftlicher Arbeiten aus Ihrer Schule enthält.

Ich habe gern die Anregung und Erlaubnis angenommen, Ihnen auch von meiner Seite die herzlichsten Glückwünsche verbunden mit der vollkommenen Wertschätzung Ihrer fruchtbaren Tätigkeit darzubringen und mich durch die nachstehende Abhandlung zu beteiligen. Ich führe Sie mit derselben durch viele Jahre zurück in eine Vergangenheit, die für uns im Gedächtnis einen besonderen Reiz hat — ich meine die Zeit, wo wir in Königsberg an der medizinischen Klinik zusammen arbeiteten. Diese Zeit liegt nun fast 30 Jahre hinter uns, aber sie lebt in mir, und ich hoffe auch in Ihnen, lebhaft fort, da wir in rüstiger jugendlicher Kraft arbeiteten, mit uns Nothnagel, Jaffe u. a.

In jene Zeit fällt eine größere Arbeit, welche nicht bis zum Werk abgeschlossen wurde, indes auch späterhin das Interesse der Kliniker und klinischen Chemiker in Anspruch nahm, sodaß sie bis jetzt an Interesse nicht verloren hat. Dieser Gegenstand betrifft das Asthma bronchiale und die bei demselben von mir gefundenen und von Ihnen chemisch untersuchten eigenartigen zierlichen Kristalle, welche gegenwärtig unter dem Namen der Charcot-Leydenschen Kristalle bekannt sind.

Im 54. Band von Virchows Archiv 1872 publizierte ich p. 324 bis 344 einen Artikel: Zur Kenntnis des Bronchial-Asthma (hierzu Taf. XIV Fig. 4), welchem sich p. 344—352 Ihre chemische Untersuchung der Kristalle anschloß. Im Frühjahr des Jahres 1870

hatte ich die „Athma-Kristalle“ [1]) zum ersten Mal im Auswurf eines 23jährigen Patienten beobachtet, welcher an nächtlichen Anfällen von Atembeschwerden litt. Die damalige Beschreibung des Auswurfs schildert die hirsekorngroßen, glatten, ziemlich derb elastischen Körnchen, in welchen die zierlichen Kristalle reichlich gefunden wurden. Sie sind in der ersten Abbildung in Virchows Arch. Bd. 54 Taf. XIV abgebildet, in sehr großer Anzahl vorhanden, als sehr spitze Oktaeder, daneben auch unvollkommene Bildungen und Zwillingsformen. Im Kristallpfropf des Sputums wurden zugleich die eigentümlichen großen, körnigen Zellen gefunden, welche später in engste Beziehung zu den kristallisierten Gebilden gebracht und als eosinophile Zellen bezeichnet worden sind.

Analoge Kristalle waren allerdings bereits früher wiederholt beschrieben, von einzelnen Autoren auch in den Sputis gefunden worden. Die vorhergehenden Beobachtuugen über das Vorkommen im Auswurf vor mir waren noch zufällige Befunde, die sich keiner bestimmten Affektion anschlossen. Es war daher für mich von großem Interesse, daß ich dieselben Bildungen gleichzeitig in vier Fällen einer und derselben Krankheitsform, dem Asthma bronchiale, auffinden und beschreiben konnte; sie sind seither als wichtige nicht zufällige Produkte dieses krankhaften Prozesses angesehen worden.

Bei den früheren Beschreibungen ähnlicher Kristalle im Sputum waren verschiedene Diagnosen angegeben worden, so von Friedreich [2]) krupöse Bronchitis, von Förster [3]) schnell vorübergehende Bronchitis. Charcot [4]), dessen Namen die Kristalle weiterhin neben dem meinigen mit geführt haben, sah sie in einem Falle von Catarrhe sec.

Bei der Unsicherheit und Unklarheit, welche damals noch über dem klinischen Begriff des Asthma bronchiale waltete, war es durchaus nicht unwahrscheinlich, daß auch jene Fälle einem Anfall von Bronchial-Asthma entsprachen, wie ja auch in dem Falle von Friedreich asthmatische Symptome vorhanden waren. Dies ist um so wahrscheinlicher, da es in späterer Zeit erwiesen wurde, daß das Vorkommen dieser Kristalle bei anderen Lungenaffektionen als dem Asthma bronchiale und der fibrinösen Bronchitis zu den großen Seltenheiten gehört. Dieselben Kristalle waren nun auch in anderen differenten Materialien gefunden worden. Diese sind um so mehr erwähnenswert, als sie die allgemeinen Gesichtspunkte ergaben, nach denen man weiterhin der Bedeutung und dem Wesen der kristallinen Gebilde nachgeforscht hat. Blut und Milz von Leukämischen zeigen denselben Kristallbefund, wobei zugleich ihre Beständigkeit im faulenden Blut auffiel, andererseits zeigte ihr Vorkommen in einer Schleimgeschwulst des Optikus und im eingedickten Schleim eines erweiterten Gallenganges die akzidentellen Beziehungen zu den Muzin-Stoffen.

Da diese äußerst auffällige zierliche Kristallform, der matte Glanz, die geringe Lichtbrechung, die weiche Konsistenz und Brüchigkeit so auffällige Eigenschaften sind, daß an der Identität der diversen Be-

1) Virchows Archiv 54. 324. (1872.) Zur Kenntnis des Bronchial-Asthma.
2) Virchows Archiv 30. 381.
3) Atl. der mikr. Path. Anat. Taf. 36.
4) Robin und Charcot, Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1853. 49.

funde kaum gezweifelt werden darf, so bot die Erforschung als chemisches Individuum allgemeines Interesse.

Die erste Untersuchung meiner Präparate haben Sie[1]) ausgeführt. Sie fixierten einige wichtige physikalische Konstanten, konnten aber ebenso wenig wie fast alle späteren Untersucher zu einem ganz bestimmten Resultat über die Natur der Kristalle kommen. Wesentlich ist die zuerst von Ihnen im Gegensatz zu Neumann und Friedreich sicher festgestellte Eigenschaft der Leichtlöslichkeit in kaltem Wasser, deren allgemein pathologische Bedeutung ich weiterhin noch erörtern werde. Ihre weiteren Angaben weisen Verwechselungen mit Tyrosin, Hypoxanthin, sogar kohlensaurem Kalk, die von anderer Seite vorgelegen hatten, definitiv zurück.

In der Folge zeigte die klinische Mikroskopie, daß die Kristalle bei Asthma bronchiale und Bronchitis fibrinosa so gut wie regelmäßig auftreten, daß sie aber bei gewöhnlicher Bronchitis und im phthisischen Auswurf zu den äußersten Seltenheiten gehören. Dagegen hat auch das Blut bei pathologischen Veränderungen sich als eine Fundstelle entfaltet. Bei Leukämie sind sie in allen Geweben gefunden worden und selbst aus der Aszites-Flüssigkeit gewonnen[2]).

Den genannten Eigenschaften entspricht der Umstand, daß der Kristallisationsprozeß beim Aufbewahren der Präparate fortschreitet. So vermehrt sich die Menge der Kristalle in manchen Asthmasputen, wenn dieselben einige Stunden an der Luft stehen, beträchtlich[3]), was nichts anderes als ein Auskristallisieren der leichtlöslichen Substanz bedeutet. Dagegen ist die Beobachtung, daß auch die vor Austrocknung geschützten Gewebstücke die Kristalle in sehr schöner Ausbildung zeigen, wenn sie vorher ganz frei von Kristallen waren oder dieselben nur in geringer Menge zeigten. Weder im Blute noch den anderen Materialien hindert die eintretende stinkende Fäulnis, die beim Aufbewahren der an Bakterien reichen Objekte eintritt, die Kristallisation. Im Gegenteil ist es zweifellos, daß manche Präparate z. B. von Nasenpolypen und anderen Gewebstücken, wie B. Lewy gezeigt hat, erst eine durch Fäulnis hervorgerufene Kristallisation zeigen, ein Vorgang, der für die chemische Natur einige Aufklärung geben mag[4]). Hieraus einen „kadaverösen Vorgang" oder den Begriff eines „Altersproduktes" herzuleiten, halte ich bei der Komplizierung der chemischen Vorgänge für mindestens gewagt.

Als weitere sichergestellte Fundorte zähle ich noch auf die verschiedenartigen Geschwülste (Karzinom, Myom, Schleimgewebsgeschwülste), die Fäces bei Helminthiasis, das normale Knochenmark und den Empyemeiter. In letzterem sollen sie sogar nach neueren Publikationen die Verantwortung für eine günstige Prognose tragen und Abkömmlinge eines „Reserve-Eiweißes" sein[5]).

Ohne die fernere Zahl der asthmatischen Sputumbefunde regi-

---

1) E. Salkowski, Virchows Archiv 54. 344.
2) Burghart, Ver. f. inn. Med. 12. 12. 1898.
3) v. Noorden, Z. f. klin. Med. 20. 99.
4) B. Lewy, Z. f. klin. Med. 40. 65.
5) Floderer, Wiener klin. Wochenschr. 1903. No. 10.

strieren zu wollen, wird man das Ergebnis über die Bedeutung der Kristalle für die Lehre vom Asthma bronchiale bestimmt resumieren können. Während sich die Statistik nach ungefähr einem Jahrzehnt[1]) der Auffassung anschloß, die Zugehörigkeit der Kristalle zu dem Krankheitsbilde des Asthma bronch. für bewiesen zu erklären, begleitet die Frage ihres Ursprungs alle bisherigen diskutierten Theorien über das Wesen dieser Erkrankung. Gegenüber der antiquierten Auffassuug des reinen „Asthma nervosum", das in dem Anfall nur den Bronchospasmus sah, gewann die Erforschung des charakteristischen Sekretes an besonderem Interesse. Später hat man nicht umhin können, die reflektorische Sekretion zu beachten, und in der primären, asthmatischen Bronchiolitis (asthmatischer Katarrh) bessere Definitionen zu suchen, eine Erkenntnis, welche zu eingehenderen Erwägungen der Qualität des Auswurfes zwang. Nimmt man an, daß das Sekret einen besonderen Reiz ausübt, welcher den tonischen Krampf der Bronchialmuskeln erzeugt (E. v. Leyden)[2]), so wird man eben diese Sekretursache genauer zu untersuchen und zu würdigen wissen. Es hat sich nun die Absonderung eines sehr zähen Schleimes (im makroskopischen Sinne) als das eigentlich Charakteristische und Bedeutungsvolle erwiesen, während die augenfälligeren Formationen, welche aus der Fibrinbildung hervorgehen, etwas mehr Zufälliges darstellen. In der eigenartigen Mucin- und eiweißhaltigen Transsudation, welche in den Alveolen mit einer ziemlich reichlichen Produktion von großen Zellen einhergeht, tritt aber ein Destruktionsprodukt, das ein gut kristallisierter, chemischer Körper ist, um so prägnanter hervor, als es sich um eine leicht lösliche Substanz handelt. Beziehungen zu den vielen Theorieen der Asthma-Entstehung aus den vielbesprochenen Kristallen herzuleiten, erübrigt noch fernerhin, da uns sowohl für die Untersuchung als „chemischer Reiz" wie für die Bedeutung des „physikalischen Reizes" der spitzen Kristalle bis jetzt noch jede Methode fehlt.

Zur Erforschung der Asthmakristalle haben noch zwei andere Produkte der klinischen Mikroskopie ein aussichtsvoll scheinendes Material geboten, ein chemischer Körper (die Spermakristalle) und eine morphologische Einheit (die eosinophilen Zellen).

Prof. Poehl (Petersburg) gab an, daß das Spermin, die aus dem Prostatasekret abscheidbare kristallinische Substanz, mit den Charcot-Leydenschen Kristallen identisch sei. Der ältere Name der Sperminkristalle, welcher von Böttcher[3]) stammte, wurde substituiert und zog sich längere Zeit als die „Böttcher-Charcot-Leyden'schen Kristalle" durch die Nomenklatur vieler Publikationen. Aus diesem Grunde hat auch die Chemie der Asthmakristalle alle Wandlungen durchgemacht, welche das Spermin erfuhr. Zuerst als Aethylendiamin, dann Diäthylenimin, noch später als Diäthylendiamin angesprochen, ist dasselbe allgemeiner als das Phosphat der nicht völlig aufgeklärten Schreiner'schen[2]) Base C_2H_5N angenommen. Es erübrigt heute, auf diese Untersuchungen weiter einzugehen, da die Basis der

1) Ungar. 1. Kongr. f. inn. Med. 1882. Sitzungsbericht Band I.
2) E. v. Leyden, 1. Kongr. f. inn. Med. 1882. Sitzungsber. Bd. 1.
3) Böttcher, Virchows Archiv. 32, 525.



Vergleiche, die auf das kristallographische Verhalten hin angenommene Identität, stark erschüttert ist. Die Spermakristalle bilden, wie B. Lewy[1]) zeigte, monokline Prismen oder Kombinationen monokliner Prismen und Pyramiden, die Charcot-Leyden'schen Kristalle hexagonale Doppelpyramiden, Doppelkegel oder Spindeln. Bei der Untersuchung mit dem Polarisationsmikroskop erwiesen sich erstere als monoklin optisch zweiaxig, letztere als hexagonal optisch einaxig. Zweifellos erwecken alle Abbildungen der Sperminphosphatkristalle, sei es in ihrer gewöhnlichen Form, der rautenförmigen Erscheinung oder der geschweiften Pleurosigmaform, den Verdacht einer Differenz von den, wie ich immer betone, äußerst zierlichen, feinen, spitzigen Asthmakristallen.

Interessanter und von mehr positivem Ergebnis sind die Untersuchungen über das Verhältnis der eosinophilen Zellen zu den Charcot-Leydenschen Kristallen (Gollasch[2]), Friedrich Müller[3]) u. a.). Soweit die Fundorte der Kristalle auf die Gegenwart von eosinophilen Zellen untersucht worden sind, gilt jedenfalls der Satz, daß regelmäßig Charcot-Leyden'sche Kristalle mit zahlreichen eosinophilen Zellen vergesellschaftet sind, ein Satz, welcher umkehrbar ist. Zahlreich sind Beobachtungen gesammelt am Asthmasputum, in Nasenpolypen, im leukämischen Blut etc. überall wo reichlich eosinophile Zellen und Körnchen vorkommen, finden wir Kristalle, wo keine oder nur spärliche eosinophile Zellen vorhanden sind, finden sich keine Kristalle. Ueberall wo Kristalle vorkommen, sind eosinophile Zellen spärlich oder fehlen ganz. Die eosinophilen Körnchen finden sich z. B. bei Nasenpolypen auch außerhalb von Zellen im Bindegewebe in Haufen und Streifen und in den Spalträumen zwischen Epithelzellen. Die Kristalle finden sich gerade da, wo die eosinophilen Körnchen und Zellen am dichtesten liegen und zwar teils im Bindegewebe zwischen den Zellen, teils innerhalb von Zellen liegend. Die kristallhaltigen Zellen enthalten zum Teil selbst eosinophile Körnchen, teils sind sie von ihnen frei oder enthalten nicht oxyphile Körnchen (B. Lewy, l. c.). Diese Körnchen und Zellen, welche Ehrlich als eosinophil präzisierte sind höchstwahrscheinlich dieselben, welche meine erste Abbildung und Beschreibung neben den Kristallen in so reichlicher Menge zeigt.

Die Kristalle färben sich ebenso wie die eosinophilen Granula. Es ist daher schon die Ansicht aufgeworfen, daß beide derselben „Muttersubstanz" ihre Entstehung verdanken. Zurückweisen möchte ich die Ansicht, welche durch einige mikroskopische Reaktionen (mit Sublimat, Gerbsäure, Pikrinsäure, Chromsäure) begründet werden sollte, daß es sich bei den Kristallen selbst um Eiweißkristalle handelt[4]). Alle Eigenschaften weisen doch mehr auf tiefer molekulare Abbauprodukte hin.

Trotz aller erwähnten chemischen Untersuchungen, die sich zum

---

1) B. Lewy, Sind die Charcot-Leydenschen Kristalle mit den Böttcherschen Spermakristallen identisch? Festschrift für Julius Lazarus. Hirschwalds Verlag. Berlin 1899.

2) Gollasch, Zur Kenntnis des asthmatischen Sputums. Fortschritte der Medizin. 1889. Bd. 7. No. 10.

3) Fr. Fink, Beiträge zur Kenntnis des Eiters und Sputum. Diss. Bonn 1890.

4) Gumprecht, Verhdlg. d. Kongr. f. inn. Med. 20, 210. 1902.

großen Teil nur auf analoge Materialien erstrecken, kann die Summe der Beobachtungen noch heute nicht zu einem bestimmteren Resultat führen, wie die erste chemische Prüfung meiner Präparate durch E. Salkowski. Immerhin bietet der Zusammenhang mit anderen morphologischen Einheiten, wie es die eosinophilen Zellen, und die Beobachtung bei den chemischen Prozessen der Fäulnis, bakteriochemische Erwägungen und mikrochemisches Verhalten meiner Ansicht nach Berechtigung, unsere Ansichten weiter zu fixieren als es bei der ersten Auffindung beim Bronchialasthma möglich war.

Das eosinophile Verhalten der Kristalle, die Resistenz, ja die Bildung bei der Fäulnis würden uns auf chemische Verbindungen vom Charakter der Diamine hinweisen, auch wenn wir uns von jeder Erinnerung an die Schreinersche Base, das Diäthylendiamin und Piperazin befreien. Klinische Mikroskopie und experimentell pathologische Forschungen haben uns aber den begründeten Zusammenhang mit den eosinophilen Körnchen jener Zellen bestimmt erwiesen, welche sich im Sputum als die Begleiter und verklebende Grundsubstanz der Kristalle zeigten. Die Eosinophilie dieser Körnchen bedingen (jedenfalls partiell) stärker basische Proteinstoffe. Da wir aber die Diaminosäuren in erster Linie als stark basische Spaltungsprodukte der Eiweißkörper kennen, und ihre Quantität zum Teil für den basischen Charakter dieser hochmolekularen Verbindungen verantwortlich machen, erinnern wir uns hier an die schönen Untersuchungen von Ellinger, der den Uebergang der Diaminosäuren zu den Diaminen auf biologischem Wege experimentell klarlegte. Wiederholt sind die Asthmakristalle als ein Eiweißspaltprodukt hypothetisch hingestellt worden und ist ihr naher Zusammenhang zu den Ptomainen betont. Und es ist mir nicht unverständlich, daß auch hier eine Karboxylgruppe der Bakterienwirkung oder einem Abbau, der der Bakterienwirkung ähnlich ist, zum Opfer gefallen sein kann, während die totale Hydrolyse des Eiweißes die Säuregruppe verlangt.

Von weiterer Verfolgung dieser hypothetischen Vorstellung absehend möchte ich nochmals auf eine Eigenschaft der Kristalle hinweisen, welche zuerst E. Salkowski festgestellt hat, die Leichtlöslichkeit in kaltem Wasser. Das Auffinden derart leicht löslicher gut ausgebildeter Kristalle erscheint chemisch auffälliger als das Antreffen der Harnsäurekristalle in Organen und Geweben des Arthritikers, im Niereninfarkt des Neugeborenen, oder der Kristallisation des 6. Amino 2·8 Dioxypurin in der Niere nach Adeninverfütterung und andere Beispiele mehr. Ich will betonen, daß auch diese Eigenschaft auf die nahe Beziehung der Kristalle zu den morphologischen Gebilden hinweist, welche im Sputum des Asthmakranken die mit Wasser quellenden und schleimbildenden Stoffe hervorrufen. Ich möchte auch aus diesem Grunde die Mikroskopie dieses Auswurfes einheitlich aufgefaßt und nicht wichtige Bestandteile als „accidentell" abgetrennt wissen.

Zum Schluß spreche ich Herrn Dr. Bergell den besten Dank aus für die Mithilfe, welche er mir bei der Abfassung dieser kleinen Arbeit geleistet hat.

II.

Neuropathologische Beobachtungen.

Von

M. Bernhardt,
Berlin.

Lieber Freund!

In dem Kreise Deiner Freunde und Schüler, die sich heute vereinigen, um Dir zu Deinem 60. Geburtstage Zeichen ihrer Liebe und Verehrung darzubringen, darf ich nicht fehlen. Verknüpfen uns doch seit mehr als einem Menschenalter die Bande herzlichster Zuneigung und Freundschaft. Wenn auch in späteren Jahren die Ziele und Wege, auf denen wir beide unsere Wissenschaft zu fördern strebten, auseinandergegangen sind, gab es doch auch für mich eine Zeit, während welcher ich mich Deines Beistandes in Bearbeitung von Fragen zu erfreuen hatte, zu deren Beantwortung ich mir bei keinem besseren Rat erholen konnte, als gerade bei Dir. Nimm zum Andenken an die schöne Zeit, wo es mir vergönnt war, in Deinem Laboratorium einige mich speziell interessierende Probleme in Angriff zu nehmen, folgende klinische Mitteilungen an, von denen ich hoffe, daß sie auch jetzt noch Dich, den einstigen Kliniker, interessieren werden.

I. Zur Lehre von den Läsionen des Epikonus des Rückenmarks.

Eine Reihe von Forschern hat sich in neuerer Zeit viel mit den Läsionen des untersten Rückenmarksabschnittes beschäftigt und sowohl klinisch wie pathologisch-anatomisch zur Aufklärung der hierbei in Betracht kommenden Verhältnisse Wesentliches beigetragen. — Es ist hier nicht der Ort, auf eine genauere Darstellung der Lehre von den traumatischen Erkrankungen des Marks und besonders seines untersten Abschnittes einzugehen; der interessierte Leser mag in Bezug hierauf auf die in meinem Buche: „Die Erkrankungen der peripherischen Nerven (Zweite Auflage, 1902, Wien, Hölder) und besonders auf die in der Arbeit Minors enthaltenen Literaturangaben hin-

gewiesen werden. (L. Minor, Zur Pathologie der traumatischen Affektionen des unteren Rückenmarksabschnittes. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 1901, Bd. 19, S. 331.)

Ich selbst kann an dieser Stelle nur einen kleinen Beitrag zu diesem interessanten Thema liefern; indem ich die Krankengeschichte eines von mir beobachteten Falles, den ich Monate hindurch verfolgt habe, mitteile.

Es handelt sich um einen zur Zeit meiner ersten Beobachtung, im Januar 1902, 14 Jahre alten Knaben, E. B. Nach Aussage seiner Mutter ist Patient ein Zwillingskind: sie habe im zweiten Monat ihrer ersten Schwangerschaft abortiert; aber das andere Kind, eben unser Kranker, sei regelrecht nach Ablauf der nötigen Zeit geboren worden. — Die Mutter litt als Kind und in ihren Mädchenjahren an Krämpfen; der Vater des Knaben soll ein harter, etwas sonderbarer Mann sein, der den Jungen streng hielt und ihm, wie die Mutter mitteilt, häufig kaum das Essen gönnte. Abgesehen von einer Masern- und Scharlacherkrankung (letztere soll durch eine Nierenerkrankung kompliziert gewesen sein) in seinem 7. oder 8. Lebensjahre war der Knabe sonst immer gesund gewesen. In der Schule lernte er sehr gut; die Lehrer waren stets mit ihm zufrieden. Er war sehr eifrig: die knappen Einkünfte der Familie suchte er dadurch zu vermehren, daß er früh schon vor 7 Uhr Bäckerwaren austrug, dann zur Schule ging, um des Nachmittags weiter als Laufbursche tätig zu sein. Er soll stets sehr aufgeweckt und lebhaft gewesen sein: schon als kleiner Knabe von 2 oder 3 Jahren kletterte er des Nachts öfters aus dem Bett und lief umher, sodaß er für mondsüchtig gehalten wurde. Schon mindestens 14 Tage vor der sogleich zu schildernden Katastrophe, am 16. November 1901, fühlte er sich des Abends so müde, daß er kaum noch die Beine bewegen konnte. An dem erwähnten 16. November nun wollte er nach längerem Gehen noch einmal schnell nach Hause laufen, als er durch ein heransausendes Automobilfahrzeug so erschreckt wurde, daß er sich auf der Straße hinsetzen mußte; eine plötzlich auftretende Müdigkeit hinderte ihn weiter zu gehen; der weinende Knabe wurde von vorübergehenden Frauen nach Hause gebracht, wo er nun wochenlang zu Bette lag, ohne die Beine überhaupt bewegen zu können. Zur selben Zeit der plötzlich aufgetretenen Müdigkeit hatte er auch Urin und Stuhlgang unwillkürlich verloren. Die Blasen- und Mastdarmschwäche hielt mit der großen Schwäche der Beine wochenlang an; noch heute (20. Januar 1902) muß er sehr schnell eilen, an den betreffenden Ort zu kommen, will er sich nicht beschmutzen. Allmählich besserten sich sowohl diese Zustände, wie auch die Parese der Beine. Er kann jetzt, etwa 8 Wochen nach dem Eintritt des Leidens, allein gehen, zeigt dabei aber den charakteristischen Steppergang, da die Dorsalflexion der Füsse beiderseits nur unvollkommen zustande kommt. Die Bewegungen im Hüft- und Kniegelenk sind ganz frei: die Knie-, Kremaster- und Bauchreflexe sind erhalten. Anästhesien sind mit Ausnahme der gleich zu besprechenden Störung an den Sohlen nirgends nachzuweisen: die elek-

trische Erregbarkeit in beiden Peroneusgebieten ist erheblich herabgesetzt. Psyche, Sinnesfunktionen, Bewegungsfähigkeit und Sensibilität der oberen Extremitäten durchaus intakt. Der Knabe macht einen sehr guten Eindruck, von übermäßigen Klagen oder sonstigen Anzeichen einer etwa bestehenden hysterischen Disposition ist nichts zu eruieren.

Eine etwa ein Jahr nach Beginn der Krankheit, im Oktober vorgenommene und im November 1902 wiederholte Untersuchung zeigt, daß P. noch immer sehr aufpassen muß, um bei eintretendem Bedürfnis zu urinieren oder zu Stuhl zu gehen, nicht Unglück zu haben. Die genaueste Untersuchung der Sensibilität am Bauch, den Oberschenkeln, am Damm, den Glutäen, Penis etc. zeigt dieselbe wohl erhalten; von der bekannten Reithosenform der An- oder Hypästhesie wie sie in ähnlichen Fällen von anderen und auch von mir gefunden, wurde, ist nichts nachzuweisen. Dagegen gibt der Kranke an, links an der kleinen Zehe und an den Sohlen und hier beiderseits abends und in der Nacht oft ein eigentümliches Kriebeln zu verspüren.

Die Bewegungen im Hüft- und Kniegelenk sind durchaus frei und kräftig; während aber die Patellarsehnenreflexe beiderseits prompt auslösbar sind, fehlen beiderseits die Achillessehnenreflexe. Rechts kann jetzt der Fuß dorsalflektiert werden; links fungieren die Strecker der Zehen und der m. tibialis ant. normal; vollkommen gelähmt sind hier die mm. peron. longus und brevis, während wieder das Tibialisgebiet intakt ist. Die elektrische Erregkbarkeit ist beiderseits und zwar rechts trotz besserer Beweglichkeit mehr als links erheblich für beide Stromesarten herabgesetzt; eine eigentliche Entartungsreaktion ist nicht vorhanden.

Im großen und ganzen sind die Verhältnisse auch noch ausgangs des Monats Januar 1904 dieselben wie eben geschildert; nur gibt P. jetzt an, daß er die erheblichere Störung der Funktion seiner linksseitigen Peronealmuskeln schon seit dem Sommer 1902 auf einen Fall zurückzuführen geneigt sei.

Ein Rückblick auf das bisher Mitgeteilte ergibt also, daß ein 14jähriger, nervös prädisponierter und durch Ueberanstrengung namentlich in Bezug auf seine Beinmuskulatur geschwächter Knabe ziemlich plötzlich, angeblich nach einem großen Schreck, die Herrschaft über seine Beine, sowie über Blase und Darm verloren, daß diese schweren Erscheinungen nach Verlauf von 6—8 Wochen sich in dem Sinne allmählich besserten, daß er wieder zu laufen anfing und auch eine relative Herrschaft über seine Blase und seinen Mastdarm zurückerlangte, daß aber andauernd und, wie es scheint, für immer eine namentlich links ausgeprägte Lähmung oder doch wenigstens Parese der Peronealmuskeln zurückgeblieben.

Daß es sich in dem eben mitgeteilten Fall um eine Erkrankung des untersten Rückenmarksabschnitts gehandelt hat, brauche ich kaum durch eine längere Beweisführung zu erhärten. Die anfängliche Lähmung beider Beine, die Paralyse der Blase und des Mastdarms

bei vollkommener Intaktheit der psychischen und Sinnesfunktionen sowie derjenigen der oberen Extremitäten sprechen deutlich genug. In Bezug auf die Frage, um was für einen pathologisch-anatomischen Prozeß es sich im gegebenen Fall gehandelt haben könne, ist bei der Jugend des Patienten und der relativen Genesung sowie dem gesundheitlich fast tadellosen Verhalten desselben vor dem Eintritt der Paralyse wohl nur an eine Blutung oder an eine myelitische Affektion des unteren Rückenmarksabschnitts zu denken. Als prädisponierende Momente können mit Recht die durch die Anamnese bezeugte nervöse Natur des Knaben, vor allem aber seine Ueberanstrengung und Uebermüdung, speziell seiner Beine, angesehen werden. Ob man in Anbetracht des Ausbruchs des Leidens in diesem Falle durch den Schreck (Furcht, durch ein heransausendes Automobilfahrzeug überrannt zu werden) die eingetretene Lähmung als „Schrecklähmung" bezeichnen soll oder will, lasse ich dahingestellt.

In einer zum Teil unter meiner Leitung angefertigten Dissertation von S. Daus (Zur Pathologie der Peroneuslähmungen. Berlin, 1902) hat dieser Autor auch diese hier vorgetragene Beobachtung verwertend auf die von Brieger und Pel (Brieger, Zeitschr. f. klin. Med. II. S. 121. — Pel, Berl. klin. Wochenschr. 1881, No. 23) mitgeteilten Fälle von sogenannter Schrecklähmung aufmerksam gemacht. Auch in diesen Fällen hatte es sich um ein übermüdetes und erschöpftes Lendenmark gehandelt (durchtanzte Nacht bei einem Mädchen, übermäßiger und lange fortgesetzter Geschlechtsgenuß bei einem Matrosen); in beiden Fällen war ein heftiges Erschrecken die Veranlassung zum Ausbruch der Lähmung gewesen. In dem einen Fall des Mädchens erwies die Sektion eine vom ersten Lenden- bis zum achten Brustsegment reichende Myelitis, in dem anderen Pel'schen Fall wurde vom Autor eine funktionelle Erkrankung der grauen Substanz des Lendenmarks angenommen. Nach Brieger entstände durch Schreck eine Kontraktion der zum Lendenmark führenden Gefäße, die längere Zeit andauern und bei einem ermüdeten und erschöpften Mark zu zerstörenden Prozessen wohl die Veranlassung geben könnte. Was in dem von uns mitgeteilten Fall tatsächlich vorlag, können wir natürlich bei dem glücklichen Ausgang der Erkrankung nicht aussagen: immerhin läßt sich sagen, daß hier nicht, wie bei so vielen ähnlichen Fällen ein die Wirbelsäule direkt treffendes Trauma oder eine Schädigung der Wirbelknochen vorgelegen. — Wie in so vielen anderen Fällen erwies sich die krankhafte Störung zu Anfang viel ausgedehnter, als nach Ablauf einiger Wochen; die anfangs vollkommene Paraplegie machte einer nur das Peroneusgebiet betreffenden Lähmung Platz und die Störungen in der Funktion der Blase und des Mastdarms ließen allmählich fast bis zum Schwinden nach. Da der Kranke erst etwa acht Wochen nach dem Beginn seiner Erkrankung zu unserer Untersuchung kam, kann über das anfängliche Verhalten der Beweglichkeit seiner Beine, über die etwa vorhanden gewesenen Störungen der Sensibilität, über Reflexe etc. nichts ausgesagt werden. Immerhin kann man annehmen, daß die Störung anfänglich die ganze Lendenanschwellung betroffen habe,

wenngleich die unteren Abschnitte in bei weitem höheren Grade, als die oberen. Da sich schon nach 8 Wochen seit dem Beginn der Erkrankung die Bewegungen im Hüft- und Kniegelenk fast normal erwiesen, und da, worauf besonderes Gewicht zu legen ist, die Patellarsehnenreflexe wohl erhalten waren, so können die vier obersten Segmente des Lendenmarks nur von einer des Ausgleichs wohl fähigen Störung betroffen gewesen sein, da von ihrer Integrität die ungestörte Aktion der Beuger des Hüft-, der Strecker des Kniegelenks und der Patellarsehnenreflex nach allem, was wir heute wissen, abhängig zu machen ist.

Vom untersten Abschnitt des Konus des Rückenmarks d. h. von den drei untersten Sakralsegmenten bezw. von den aus diesen austretenden Wurzeln hängt die normale Funktion der Blase und des Mastdarms ab. Das Zurückgehen der anfänglich auch im Bezirk dieser Rückenmarksabschnitte beobachteten Lähmungserscheinungen beweist, daß sie zwar betroffen waren, daß aber die hier zutage getretenen Schädigungen sich im Laufe der Zeit haben ausgleichen können. Am schwersten geschädigt erweisen sich demnach die dem 5. Lumbal- und den beiden ersten Sakralsegmenten zugehörigen Abschnitte. — Es ist dies derjenige Abschnitt des Rückenmarks, welchen Minor in seiner oben erwähnten Arbeit mit dem Namen „Epiconus" zu bezeichnen empfohlen hat. Seine obere Grenze wäre das 4. Lumbalsegment, von dessen Integrität die Patellarsehnenreflexe abhängig sind, seine untere Grenze bildet das unterste Ende des 2. Sakralsegments. Da in unserem Falle die Aktion der Hüftbeuger und -Strecker sowie die der Kniebeuger und -Strecker nebst den Patellarreflexen ebenfalls erhalten und abgesehen von der ersten Zeit der Krankheit eine Blasen- und Mastdarmstörung nicht mehr vorhanden war bezw. sich vollkommen ausgeglichen hatte, da ferner anästhetische Zustände am Damm etc. (Reithosenform) fehlten, und da endlich die Gruppe der Peronealmuskeln offenbar am meisten geschädigt war und blieb, so ist es wohl erlaubt, auch in diesem Falle die Diagnose auf eine Epiconusläsion zu stellen. Dazu kommt noch die Angabe unseres Patienten, daß er links an der kleinen Zehe sowie an beiden Fußsohlen häufig abnorme kriebelnde Empfindungen habe, eine Angabe, welche den Erfahrungen der neuesten Zeit über die Versorgung gerade dieser Regionen durch das 5. Lumbal- und 1. Sakralsegment gut entspricht.

In Bezug endlich auf die Frage, ob es sich in unserem Falle um eine Konus- oder Kaudaaffektion gehandelt habe, müssen wir die Antwort schuldig bleiben, da zu Beginn des Leidens eine eingehendere Untersuchung der Sensibilitätsverhältnisse nicht vorgenommen werden konnte und der Patient erst nach Ablauf der ersten stürmischen Erscheinungen, nach 8 Wochen, in die Beobachtung trat. Bekanntlich zeigen Kauda- oder Konusaffektionen in Bezug auf Veränderungen der Sensibilität insofern Verschiedenheiten, als sie bei ersterer sofort auftreten und den Charakter dissoziierter Empfindungslähmung aufweisen (erhaltene oder doch nur wenig beeinträchtigte Berührungsempfindung neben stark herabgesetzter Schmerz- und Temperaturempfindung), während sie bei Kaudaläsionen erst nach längerem Be-

stehen von Schmerzen auftreten und mehr oder weniger vollkommene Anästhesien bewirken. Die Annahme einer das Mark selbst beeinträchtigenden Läsion scheint mir für unseren Fall die wahrscheinlichere.

II. Ueber Bleilähmung bei Kindern.

Ausgang März dieses Jahres wurde mir von ihrer Mutter ein kleines $4\,^3/_4$ Jahre altes Mädchen gebracht, welches nach vorangegangenen unbestimmten Beschwerden von Seiten des Magens und der Verdauungsorgane überhaupt (aufgetriebener Leib, Appetitlosigkeit) nicht mehr laufen wollte. Erst zwei Wochen später bemerkte die Mutter, daß das Kind auch die Hände und die Finger nicht mehr streckte. Die Untersuchung des sehr ängstlichen und ungeberdigen Kindes zeigte neben einem exquisit rachitischen Thorax, daß beide Füße schlaff plantarflektiert und in Pes equino-varus Stellung herabhängen; eine aktive Dorsalflexion ist ebenso wenig zu erzielen, wie eine reflektorische durch Kitzeln der Fußsohle.

Die Bewegungen im Hüft- und Kniegelenk sind frei, die Patellarreflexe erhalten. Das Kind ist nicht im stande zu stehen; auf den Boden gestellt knickt es sofort ein und fällt hin.

Die nur sehr schwer auszuführende elektrodiagnostische Exploration ergibt eine für faradische Ströme bei direkter sowohl wie indirekter Reizung ungemein stark herabgesetzte Erregbarkeit; dasselbe gilt auch für die Wadenmuskeln, während andererseits beide Muskelgruppen, die Beuger sowohl wie die Strecker auf direkte Reizung mit galvanischen Strömen mit deutlich verlangsamten trägen Zuckungen antworten.

An den oberen Extremitäten zeigen sich die Mm. delt. und bicipites wohl erregbar; während die Streckmuskeln am Vorderarm (inclusive des M. supin. longus) sowie die Mm. interossei für selbst sehr starke faradische Ströme stumm sind, reagieren sie auf galvanische Reizung mit langsamen trägen Zuckungen.

Von der intelligenten, selbst nie gelähmt gewesenen Mutter erfahren wir, daß sie sich mit ihrem Ehemann seit Jahren mit dem Färben von Kleiderbügeln beschäftigt. Die von ihr mitgebrachte Färbesubstanz hielt ich für Chromblei; dies bestätigte mir in liebenswürdiger Weise Herr Privatdozent Dr. Neuberg, dem ich die Substanz zur näheren chemischen Untersuchung übergeben hatte: das Präparat bestand aus technischem, chromsaurem Blei, das als Verunreinigung vermutlich kleine Mengen von Kieselsäure enthält.

Schon bei der ersten Untersuchung des Kindes fand ich bei der nie gelähmt gewesenen Mutter, die zur Zeit tatsächlich über nichts zu klagen hatte und jedenfalls nirgends Lähmungserscheinungen aufwies, einen exquisiten Bleirand und hörte weiter, daß der Ehemann, der Vater des kranken Kindes, vor etwa zwei Jahren an einer (Blei-) Lähmung der Fingerstrecker längere Zeit behandelt worden war. Das Kindchen selbst freilich zeigte höchstens eine schwache Andeutung eines Bleisaums an den oberen mittleren Schneidezähnen. Weitere Erkundigungen ergaben, daß die Eltern in einer sehr kleinen Woh-

nung, in einer Stube schliefen und arbeiteten und das Kind stets um sich hatten, sodaß das Kind stets in der mit Bleistaub geschwängerten Atmosphäre verweilte und unter der Wartung einer Mutter, die oft nicht Zeit gewann, sich die Hände genügend zu reinigen, dem verderblichen Einfluss des Bleigiftes stark ausgesetzt war.

Denn ich zweifle nicht, daß es sich in diesem eben beschriebenen Fall in der Tat um die immerhin seltener zu beobachtende Bleivergiftung eines Kindes gehandelt hat. Bevor ich aber hierüber noch einige Worte sage, will ich zunächst berichten, daß der Zustand des Kindes, nachdem ich die größte Reinlichkeit in der Pflege desselben angeordnet und besonders darauf gedrungen hatte, daß es sich so wenig wie möglich in der Arbeitsstube aufhalten sollte, sich innerhalb eines Vierteljahrs ganz erheblich gebessert hat.

Das Allgemeinbefinden war Anfang Juni durchaus zufriedenstellend; das Kind geht allein, bewegt die Füßchen und Zehen aktiv und reflektorisch (auf Kitzeln der Sohle) vollkommen normal, und kann willkürlich beide Händchen sowie die Finger gut strecken. Sehr deutlich sah man auch jetzt noch die völlige Unwirksamkeit selbst recht starker faradischer Ströme beim Versuch, die Peroneal- oder Streckmuskulatur der Hände zur Kontraktion zu bringen; andererseits konnte ich jetzt (das Kind setzte auch diesmal wieder den elektrischen Explorationen den denkbar größten Widerstand entgegen) selbst mit starken galvanischen Strömen kaum etwas erzielen und jedenfalls eine deutliche träge Zuckung nicht mehr nachweisen.

Bleilähmungen bei Kindern, obgleich mehrfach beobachtet, sind immerhin Seltenheiten, und so erlaube ich mir denn, das, was in neuerer Zeit über diese Zustände bekannt geworden resp. von verschiedenen Schriftstellern betont worden ist, hier in aller Kürze wiederzugeben.

Schon Putnam, so sagte ich in meinem Buche „Die Erkrankungen der peripherischen Nerven" (Teil I, 1902, S. 516) hatte darauf aufmerksam gemacht, daß bei den Bleilähmungen der Kinder die unteren Extremitäten meist mitbefallen und häufig zuerst betroffen seien; diese Angaben fanden ihre Bestätigung durch Mitteilungen von W. Sinkler, Anker, Newmark und Variot. Bei diesen Lähmungen wurde der M. tibialis ant. eventuell verschont, aber auch mit den übrigen Muskeln zugleich gelähmt angetroffen. Man hatte geglaubt, daß auch bei Bleilähmungen an den unteren Extremitäten sich wie bei denen an den oberen ein bestimmter Typus fände, nach dem wie bei der Hand- und Fingerextensorenlähmung der M. supinator longus, so bei den Peroneallähmungen der M. tibialis ant. frei bleiben sollte.

In der Tat war dies auch in einer Reihe von Fällen sowohl bei Erwachsenen wie bei Kindern der Fall; da aber, wie wir noch sehen werden, auch der eben genannte Muskel in einigen Fällen mitbetroffen gefunden wurde, so kann man, wie ich selbst es oben schon getan, mit Remak[1]) sagen, daß ein absoluter Lähmungstypus für die Unter-

1) **Remak**, Neuritis und Polyneutitis. Wien, Hölder. 1900. S. 660.

extremitäten weder bei Erwachsenen noch bei Kindern festgehalten werden kann.

W. Sinkler behandelte drei Geschwister im Alter von 3, 6 und 10 Jahren, Kinder eines Stubenmalers, welche unter dem Bilde einer Poliomyelitis ant. acuta erkrankt waren; vorwiegend waren die Unterextremitäten von der Lähmung befallen. Als veranlassende Ursache ermittelte Sinkler eine chronische Bleivergiftung. Ein Bleisaum war bei keinem der Kinder, ebensowenig wie eine eigentliche Kachexie nachzuweisen. (Med. News. 1894. No. 4.)

Bei dem achtjährigen, von Newmark beobachteten Mädchen (Med. News. 1895, Mai 11), das in einem mit bleihaltigen Farben gestrichenen Bette schlief und wiederholt mit den Nägeln die Farbe abgekratzt hatte, trat nach Leibschmerzen, Verstopfung, Erbrechen, Unsicherheit beim Gehen und beim Greifen mit den Händen ein. Weiterhin machte sich ein anämischer Zustand und beiderseitige Radialislähmung mit Entartungsreaktion der betreffenden Muskeln bemerklich; Triceps, Supinator longus, Sensibilität nicht mitbetroffen; deutlicher Bleisaum. Weiter trat dann eine Peroneuslähmung einschließlich des M. tibialis ant. hinzu; Entartungsreaktion. In diesem Falle kam eine Besserung an den oberen Extremitäten zu stande.

Bei einem dem Beobachtungskreise Variots (Gaz. des hôp. 1902. No. 49) angehörigen 8jährigen Knaben hatte sich allmählich eine Schwäche der Beine, besonders der Unterschenkel- und Fußstrecker und eine Parese der oberen Extremitäten eingestellt. Man hatte trotz des Fehlens eines Bleirandes Verdacht auf eine Bleivergiftung und behandelte mit Erfolg daraufhin mit Jodkalium, Elektrizität, Schwefelbädern und Massage. Erst später erfuhr man, daß der Knabe etwa einen Monat vor seiner Erkrankung Tage lang auf einer kleinen Trompete geblasen hatte, deren metallisches Mundstück 88 pCt. Blei enthielt.

In einer von Dufour-Labastide zu Paris verfaßten Doktorarbeit (Paris, bei Reusset, 1902) findet sich als Ergebnis der Studien, daß die Störungen von Seiten der Verdauungsorgane bei bleivergifteten Kindern dieselben sind wie bei Erwachsenen; die zerebralen Störungen bestehen meist in Konvulsionen. Die häufigste Form der Erkrankung aber ist eine Lähmung der unteren Extremitäten, der Peronei und Extensores hallucis, während der Tibialis ant. frei bleibt. Für gewöhnlich kommt dann noch eine Extensorenlähmung der Finger und des Daumenballens hinzu, während der Supinator longus frei bleibt.

Ueber einen ganz ungewöhnlichen Fall von Bleilähmung berichtete neuerdings Cadman (The Lancet, 1902, Nov. 29). Ein fünfwöchentlicher Säugling litt an Kolikschmerzen, Stuhlverstopfung, Erbrechen. Der Leib war aufgetrieben, das Aussehen des Säuglings bekundete eine schwere Erkrankung. Das Kind erhielt die Brust der durchaus gesunden Mutter. Dieselbe trug zum Schutz ihrer Brustwarzen ein Deckelchen von Blei. Die Gegend der Brustwarze war geschwollen und weiß (milchsaures Blei). Die Untersuchung einer mit dem Urin des Kindes durchtränkten Windel ergab zweifellos die Anwesenheit von Blei. Nach Entfernung des Bleischildes von der Brustwarze besserte sich der Zustand allmählich.

Ob eine angeborene Bleilähmung vorkommt, ist trotz einiger dahingehender Beobachtungen noch nicht ganz sicher festgestellt. Im Jahre 1894 veröffentlichte Anker (Berl. Klin. Wochensch. No. 25) den Fall einer 8 jährigen Schriftsetzerstochter, deren Vater wiederholt an Bleikolik erkrankt gewesen war. Das Kind soll seit dem dritten Lebensjahr erkrankt und angeblich nach einem Fall auf den Schädel geistig zurückgeblieben sein. Das von Anker beobachtete Symptomenbild entsprach dem einer Bleilähmung: Lähmung der Extensoren mit Verschonung der Supinatoren und des Triceps an den oberen Extremitäten und mit anfänglicher Verschonung des Tibialis ant. an den unteren Extremitäten. Entartungsreaktion; Sensibilität und Blasenfunktion normal. Mit der Bezeichnung: Ein an Extensorenlähmung der Hände und Füße leidendes Kind (wahrscheinlich hereditäre Bleilähmung) bildet Oppenheim in seinem Buche (Lehrbuch der Nervenkrankheiten. 1902. S. 466) ein Kind ab, welches seiner Meinung nach wohl nur auf dem Wege der Vererbung eine Bleilähmung erworben hatte; Radialis- und Peroneusgebiet waren in typischer Weise betroffen.

Ich selbst endlich habe in meinem Buche (l. c. S. 517) folgende Beobachtung mitgeteilt: Bei der kleinen Tochter eines mehrfach an Bleilähmung erkrankt gewesenen Vaters wurde unmittelbar nach der Geburt eine Lähmung am linken Fuße konstatiert, welche, wie die genauere Untersuchung ergab, nur den M. tibialis ant. mit Verschonung aller übrigen Muskeln betraf.

Bei der Besprechung dieser sogenannten angeborenen Bleiparalysen ist, wie aus dem Vorangegangenen hervorgeht, nur auf die tatsächlich nachzuweisenden Lähmungszustände Rücksicht genommen. Es ist bekannt, daß wie besonders Berger schon vor vielen Jahren betont hat, Kinder von Eltern abstammend, welche an Bleivergiftung längere Zeit erkrankt waren, häufig an epileptischen Zuständen oder anderen Erkrankungen des Nervensystems leiden. Auf diese Zustände hier näher einzugehen war nicht meine Absicht.

Aus dem Mitgeteilten ergibt sich also, daß Kinder ebenso wie Erwachsene an Bleivergiftung erkranken können, daß zwar die Lähmungszustände manchmal die ersten resp. einzigen Symptome der Erkrankung ausmachen, daß aber wie bei Erwachsenen Kolikanfälle, Stuhlverstopfung, Erbrechen, anämische Zustände etc. als erste Zeichen der Intoxikation auftreten können. Ein Bleisaum am Zahnfleisch ist eventuell vorhanden, fehlte aber auch in nicht wenigen dieser Fälle. Treten Lähmungen auf, so werden die Peronealmuskeln, manchmal auch die vom Tibialis innervierten Muskeln häufig zuerst und am intensivsten befallen, was gegenüber dem offenbar selteneren Vorkommen degenerativer Bleilähmungen an den unteren Extremitäten bei Erwachsenen schon den ersten Beobachtern dieser Paralysen aufgefallen ist. Remak bezieht diese Prädilektion der Bleilähmung für die unteren Extremitäten bei Kindern auf die stärkere Aktivität der unteren vor den oberen Gliedmaßen bei den nicht arbeitenden Kindern; eine Meinung, der ich mich unbedingt anschließen würde, läge nicht in der Tatsache der angeborenen Bleilähmungen, die sofort nach

der Geburt an den unteren Extremitäten gesehen worden sind, ein Argument gegen diese Annahme vor. Freilich gebe ich zu, daß, wie ich schon oben sagte, die Tatsache des Angeborenseins einer Bleilähmung bis heute noch nicht mit der wünschenswerten Sicherheit festgestellt ist.

Auch das ist oben schon erwähnt, daß die Bleiparalysen an den Beinen bei vorwiegender Beteiligung des Peroneusgebiets auch das des N. tibialis nicht immer verschonen und daß ferner zwar der M. tib. ant. oft frei, oft aber auch mit betroffen gefunden wird, ja daß er sogar allein betroffen sein kann.

Zu den Lähmungen an den Beinen treten dann die typischen Extensorenlähmungen an den oberen Extremitäten hinzu, sich ganz so verhaltend wie bei Erwachsenen, auch in Bezug auf die elektrischen Verhältnisse und das Freibleiben einzelner Muskeln.

Gelingt es, die Kinder aus dem Bereich der Schädlichkeiten zu entfernen oder sie von der Verunreinigung mit bleihaltigen Substanzen fernzuhalten, so scheint die Prognose der Kinderbleilähmungen eine nicht ungünstige zu sein. Daß laue, einfache oder Schwefelbäder, kräftige Ernährung, der Gebrauch kleiner Dosen von Jodkalium die Genesung befördern, liegt auf der Hand.

III. Ein Fall von Melkerlähmung.

Anfang März dieses Jahres suchte der 38jährige Molkereibesitzer Fr. F. wegen einer zunehmenden Schwäche seiner linken Hand meinen Rat nach. Seit vier Jahren hatte er fast jeden Tag dreimal etwa 15 Kühe zu melken und vorher noch mehr. Vor drei Monaten etwa erkrankte er mit Appetitlosigkeit, Magenbeschwerden etc.; erst im Anschluß an dieses Unwohlsein trat zunächst ein Summen in den Fingern der linken Hand auf, das jetzt nur noch im kleinen Finger in ausgeprägtem Maße besteht; zugleich machte sich eine täglich zunehmende Schwäche der ganzen linken Hand bemerklich.

Beim Betrachten derselben erscheint namentlich das erste Spatium interosseum deutlich eingesunken; das Spreizen und Wiederannähern der Finger kommt nur mühsam und unvollkommen zu stande. Weitere Atrophien besonders an der Daumenmuskulatur sind nicht nachzuweisen; die Opposition des Daumens kommt noch leidlich gut zu stande. Bei der dynamometrischen Prüfung ergibt sich für die linke erkrankte Hand ein zwischen 30 und 35 schwankender Wert, während die gesunde rechte Hand einen Druck von 85 Kilo leicht auszuüben vermag.

Sensibilitätsstörungen sind bei der objectiven Prüfung kaum nachweisbar; ich betone übrigens, was auch in Bezug auf die Ergebnisse der elektrischen Untersuchung von Bedeutung ist, daß die Haut an beiden Händen und Fingern des Patienten hart und schwielig war. Bei der faradischen Reizung des N. medianus und ulnaris oberhalb des Handgelenkes ergab sich für beide Seiten kein nennenswerter Unterschied; die galvanische indirekte Erregbarkeit war an der leidenden Seite etwas herabgesetzt. Die direkte Reizung der Daumen-

ballenmuskeln ergab beiderseits erst bei höheren Stromstärken deutliche Reaktion (harte schwielige Haut); aber die Zuckungen zeigten auch links nicht deutlich den Charakter der Trägheit. Anders war dies bei der Prüfung der das erste Spatium inteross. ausfüllenden Muskeln; hier konnte man an der linken atrophischen Seite deutlich im Gegensatz zu rechts bei 7 M. A. eine träge KaSZ, bei 8—9 M. A. eine ebensolche ASZ erhalten. Leider entzog sich der von auswärts gekommene Patient sehr bald der Untersuchung und Behandlung, so daß ich über sein weiteres Schicksal nichts auszusagen im stande bin.

Daß das Geschäft des Melkens gelegentlich krankhafte Zustände herbeiführen kann, ist schon lange bekannt. Schon vor jetzt fast 20 Jahren spricht Berger in der Bearbeitung des Kapitels der Beschäftigungsneurosen in der Eulenburgschen Realenzyklopädie (Bd. 2, S. 667, 1885) von dem zuerst von Basedow bei Viehmägden beobachteten und beschriebenen „Melkerkrampf". Das Wesen desselben besteht in einer nur beim Melken auftretenden Starre und Schmerzhaftigkeit in den Beuge- und Streckmuskeln der Unterarme, die häufig mit den Händen und Fingern als blaß oder livide verfärbt geschildert werden und kühl anzufühlen sind. Die zunächst in den krampfhaft verzogenen Muskeln empfundenen Schmerzen können sich bis in den Oberarm hinein und zur Schulter hin erstrecken. Abgesehen nun von diesem Beschäftigungskrampf und der Beschäftigungsneuralgie der Melker sind von Remak, Stephan, mir selbst an den kleinen Handmuskeln der Melker vorkommende Lähmungszustände beschrieben worden, welche die dem Medianus- und Ulnarisgebiet angehörenden Muskeln betrafen und teils vollkommene, teils partielle Entartungsreaktion zeigten. War im Remak'schen Fall hauptsächlich das Gebiet beider N. mediani (auch der N. radial. superf. war beteiligt) betroffen, so zeigte sich im Stephan'schen Falle das Innervationsgebiet beider Nerven beteiligt und zwar im Gegensatz zum Remakschen Falle die linke Seite mehr als die rechte. Dasselbe war auch bei dem von mir bei einem 37jährigen, im Oktober 1891 von mir untersuchten Manne der Fall und zeigt sich auch in der Beobachtung, die ich hier veröffentliche. Es lehrt dieser Fall übrigens, daß neuritische Zustände der für die kleinen Hand- und Zwischenknochenmuskeln bestimmten Aeste des N. medianus und ulnaris bei Melkern auch ohne Krampferscheinungen vorkommen können, was ich in Uebereinstimmung mit Remak hier noch ausdrücklich hervorhebe. Schmerzen freilich und, wenn auch nur leichte, Störungen der Sensibilität werden dabei doch kaum jemals ganz vermißt werden.

Warum das Leiden einmal nur rechts, das andere Mal nur links, wieder in anderen Fällen beiderseitig auftritt, mag wohl an den betreffenden Individuen und ihrer Gewohnheit, die Arbeit auszuführen, liegen. Interessant erscheint mir schließlich noch in unserem Fall die von dem Kranken hervorgehobene Tatsache, daß sich sein Leiden im Anschluß an ein zur Zeit meiner Beobachtung nicht mehr bestimmt zu definierendes Unwohlsein entwickelt habe. Es ist nicht mehr zu entscheiden, ob seine der Lähmung vorausgegangene Magenverstimmung vielleicht der Ausdruck eines fieberhaften infektiösen

Zustandes gewesen, nach dem sich ja wie auch nach anderen infektiösen Krankheiten (Variola, Typhus, Influenza, Wochenbett etc.) eine Medianus- oder Ulnarisneuritis entwickeln kann. Jedenfalls war es auffällig, dass der sonst gesunde und kräftig gebaute Mann, der jahrelang und früher noch mehr wie in der letzten Zeit vor seiner Erkrankung sich dem Geschäfte des Melkens gewidmet hatte, erst nach dieser erwähnten, wenn auch nicht genauer zu charakterisierenden Krankheit, seine Melkerlähmung sich ausbilden sah.

Literatur.

Basedow (nach Berger), Caspers Wochenschr. 1851. No. 32.
E. Remak, Deutsche med. Wochenschr. 1889. No. 13.
Stephan, Weekbl. van het Nederl. Tijdschr. vor Geneesk. 1889. No. 16.
Remak, Neuritis und Polyneuritis etc. Wien 1900. S. 95 und 283.
Bernhardt, Die Erkrankungen der peripheren Nerven. Wien (1902), Teil 1, S. 418 und Teil 2 (1904), S. 200.

III.

Zur Lehre von der Perikarditis.

Von

A. Fraenkel,

Berlin.

Die Diagnose eines größeren Flüssigkeitsergusses im Herzbeutel wird im allgemeinen als eine leichte Aufgabe betrachtet. Als charakteristisch gilt die Verbreiterung der Herzdämpfung nach allen Richtungen, d. h. sowohl nach oben und unten als auch nach den Seiten. Es resultiert daraus bekanntlich die Figur eines ungleichschenkligen Dreiecks mit abgestumpfter Spitze. Besonders auffällig ist der Beginn der Dämpfung hoch oben dicht unter der Incisura jugularis sterni und den beiden medialen Klavikularabschnitten. Skoda, welcher von der alten Vorstellung ausging, daß das spezifisch schwerere Herz stets die möglichst tiefe Lage in dem durch Exsudat ausgedehnten Perikardialsack einnehme, folgerte, daß aus diesem Grunde die Flüssigkeit nach dem höher oben gelegenen Raum ausweiche und sich um die Basis des Herzens sowie den Ursprung der Aorta und Pulmonalarterie ansammle. Zugleich wurde von ihm darauf hingewiesen, daß Fälle vorkämen, in welchen die Menge des Exsudates ein halbes Pfund und darüber betrage, ohne daß der Perkussionsschall in der Gegend des Herzens in größerer Ausdehnung als gewöhnlich gedämpft wäre. Dies habe seinen Grund in der Lagerung der Lunge, welche bald mehr, bald weniger zwischen das Herz und die Brustwand gedrängt sei.

So sicher die Tatsache ist, daß Abweichungen von der Regel, derzufolge ein größerer Erguß im Herzbeutel sich durch die oben erwähnten Dämpfungsverhältnisse verrät, vorkommen, so hat doch die frühere Ansicht von den Beziehungen der Lage des Herzens zum Flüssigkeitserguß im Laufe der Zeit einer anderen und besseren Erkenntnis weichen müssen. Vor einer Reihe von Jahren habe ich mich zum ersten Mal bei Gelegenheit der Radikaloperation einer serösfibrinösen Perikarditis von der Unrichtigkeit der älteren Lehre zu überzeugen Gelegenheit gehabt.

Es zeigte sich in dem betreffenden Fall das Herz nach der Eröffnung des Herzbeutels der Brustwand bezw. dem parietalen Blatt

des Perikards so dicht anliegend, daß es die Operationswunde ventilartig verschloß und zunächst nur die Flüssigkeit intermittierend und bei jeder systolischen Verkleinerung des Herzens abfloß (vergl. Therapie der Gegenwart, 1902, p. 150). Ungefähr zu gleicher Zeit war eine Arbeit Schaposchnikoff's erschienen, welche die Lageverhältnisse des Herzens in dem durch Flüssigkeiten ausgedehnten Perikard vollkommen klarstellte. Das Ergebnis der an der Leiche angestellten Untersuchungen läßt sich dahin zusammenfassen, daß das Herz im Exsudat nicht nach hinten unten fällt, sondern im Gegenteil — gewissermaßen auf der Oberfläche der Flüssigkeit schwimmend — sich vorn und oben befindet, in welcher Lage es durch seine Verbindung mit den großen Gefäßen gehalten wird. Man muß, wie ich an der vorher zitierten Stelle ausführlich dargetan habe, sich dieser Dinge bewußt sein, um bei unzweckmäßiger Auswahl der Punktionsstelle in Fällen, bei denen die Parazentese des Herzens angezeigt ist, eine Verletzung des Herzens zu vermeiden. Auf letzteren Punkt soll indes an dieser Stelle nicht eingegangen werden. Vielmehr beabsichtige ich hier nur die diagnostischen Schwierigkeiten des Flüssigkeitsergusses als solchen an der Hand einiger Fälle zu beleuchten. Daß sie zu den Ausnahmen gehören, braucht nach dem Vorhergesagten nicht nochmals betont zu werden.

Auch C. Gerhardt äußert sich in seinem Lehrbuch der Auskultation und Perkussion dahin, daß das zuverlässigste Zeichen eines Ergusses im Herzbeutel die dreieckige Vergrößerung der Herzdämpfung sei. Sie fehle nur in zwei Fällen: nämlich bei Verwachsung und dadurch bedingter Unbeweglichkeit der das Herz umgebenden Lungenränder und bei hochgradigem Emphysem. Außerdem wird noch bemerkt, daß die Form der Dämpfung im ersteren Falle, d. h. bei Verwachsung der Lungenränder eine Veränderung erfahren könne, indem sie unter solchen Umständen zu einer unregelmäßigen, zackig ausgebuchteten würde. Ist in irgend einem Falle Flüssigkeitsansammlung im Herzbeutel wahrscheinlich geworden, die Herzdämpfung jedoch nicht nach oben vergrößert, so kann man nach Gerhardt durch Prüfung der Verschiebungsfähigkeit der Dämpfung, d. h. der Lungenränder erfahren, ob jene sich überhaupt vergrößern konnte oder daran verhindert war. Ein anschauliches Beispiel der durch Verwachsung der Lunge mit dem Perikard bedingten Verschleierung der Symptome liefert der folgende Krankheitsfall:

Am 12. Februar 1898 wurde der 43jährige Buchhalter L., welcher zwölf Tage zuvor plötzlich mit Stichen in der linken Brusthälfte ohne Schüttelfrost erkrankt war, in das Krankenhaus am Urban aufgenommen. Nach Angabe des Arztes, der ihn draußen behandelt hatte, waren die Krankheitserscheinungen die einer Pneumonie, Patient hatte rostfarbene Sputa ausgeworfen und links hinten hatte sich eine Dämpfung entwickelt. Bei der Aufnahme ins Krankenhaus machte Pat. einen schwerkranken Eindruck und bot neben starker Dyspnoë eine sich vom linken Angulus scapulae bis zum Rippenbogenrand erstreckende intensive Dämpfung mit Abschwächung des Stimmfremitus dar. Das Herz war bis 2 cm über den rechten Sternalrand

hinaus verdrängt, der halbmondförmige Raum war erhalten, die untere Lebergrenze überschritt den Rippenbogenrand um 6,5 cm. Es bestand weder Fieber noch Expektoration. Eine hinten links ausgeführte Probepunktion förderte stark getrübtes Exsudat, in welchem mikroskopisch Streptokokken gefunden wurden, zu Tage; die Aussaat blieb steril. In den nächsten Tagen blieb das Befinden im wesentlichen dasselbe, die Körpertemperatur hielt sich um 37, es wurde auch rechts hinten die Anwesenheit eines wenig umfänglichen, serös getrübten, aber bakterienfreien Exsudates nachgewiesen. Am 18. Februar steigerte sich plötzlich die Dyspnoë und erfolgte ein Kollaps. Durch sofort vorgenommene Parazentese wurden 400 ccm eitrigen Exsudates aus der linken Pleurahöhle entleert. Darnach rückte die Herzdämpfung etwas mehr nach links und hellte sich der Schall auf dem oberen Teil des Sternums auf. Doch änderte sich bemerkenswerterweise die Dämpfung links hinten nur wenig, und ebenso ging auch der Tiefstand der Leber nicht zurück. Angesichts der fortbestehenden Dyspnoë wurde am nächsten Tage die Ausführung der Radikaloperation des Empyems in Erwägung gezogen, schließlich aber unterlassen, weil trotz mehrfach wiederholter Probepunktion kein Eiter mehr konstatiert werden konnte. Um diese Zeit wurde zum ersten Mal ein deutlicher Pulsus paradoxus wahrgenommen. In der Folgezeit nahm der Kräfteverfall rapide zu und steigerte sich die Dyspnoë noch mehr; es entwickelte sich Hautödem im Bereich der beiden hinteren Thoraxhälften, ferner Oedem der Unterschenkel und Thrombose der rechten Vena brachialis. Dazu gesellte sich Husten und schleimig eitriger Auswurf, in dem zahlreiche Pneumokokken gefunden wurden. Auch die Herzdämpfung, welche am 19. Februar sich von rechts her bis zur Mitte des Sternums zurückgezogen hatte, nach links aber wegen der durch das Exsudat im linken Pleuraraum bedingten Dämpfung nicht abgrenzbar war, rückte wieder über den rechten Sternalrand hinaus. Hinten links erstreckte sich die Schallabschwächung nach wie vor bis zum Angulus scapulae. Eine am 22. Februar in der Axillarlinie des 6. Interkostalraumes ausgeführte neue Probepunktion erzielte wiederum dünnen gelben, geruchlosen, bakterienfreien Eiter. Nunmehr wurde zur Radikaloperation geschritten, ein Stück der 8. Rippe in der linken Seitenwand reseziert und außer $1\frac{1}{2}$ Liter Exsudates von der eben beschriebenen Beschaffenheit zahlreiche Fibringerinnsel entleert. Man gelangte beim Abtasten nach hinten in eine große Höhle, während vorn sich die Lunge verwachsen erwies. Trotz der Operation besserte sich der Zustand nur wenig und verringerte sich vor allem die Dyspnoë nicht. Die vorhanden gewesene Verdrängung der Leber blieb bestehen, nur die Herzdämpfung überragte jetzt nicht mehr den rechten Sternalrand, sondern schnitt nach rechts ungefähr mit der Mittellinie ab. Auf dem oberen Teil des Sternums war der Perkussionsschall laut und tief. Schließlich bildete sich auch eine Thrombose der linken Vena brachialis aus. Im Urin erschienen Eiweiß und Zylinder. Am 3. Februar trat unter zunehmendem Kräfteverfall der Exitus ein.

Die Sektion ergab folgenden Befund an den Brustorganen: Der

Oberlappen der rechten Lunge ist mit dem Herzbeutel verklebt und reicht, den oberen Teil desselben bedeckend, nach vorn bis zur Mittellinie. Der Unterlappen ist vom Zwerchfell durch einen halben Liter eitriger Flüssigkeit abgedrängt. Auch im linken Pleuraraum befinden sich noch geringe Mengen eitrigen Exsudates. Der Herzbeutel stellt einen fluktuierenden Sack dar, bei dessen Eröffnung sich ca. 800 ccm ziemlich zähflüssigen, grüngelben Eiters entleeren. Sowohl das parietale Blatt des Perikards als auch die Herzoberfläche sind mit dickeitrigen Fibrinmassen bedeckt. Herzspitze und ein Teil der linken Ventrikeloberfläche ziemlich fest mit dem Herzbeutel verwachsen; das Herz selbst ist ziemlich klein. Die Ostien sind normal. Während der Unterlappen der rechten Lunge eine größere Zahl von Infarkten enthält, deren zugehörige Arterienäste von derben, vollständig ausfüllenden Fibrinpfröpfen erfüllt sind, ist der Oberlappen lufthaltig und stark gebläht. In der rechten Vena anonyma, subclavia und jugularis finden sich teilweise adhärente Gerinnsel, links sind die Venen frei.

Es handelte sich demgemäß im vorliegenden Falle zunächst um ein linksseitiges, wahrscheinlich im Anschluß an eine Pneumonie entstandenes Empyem. Das auffällige Erhaltensein des halbmondförmigen Raumes wurde zur Genüge durch die an der Lungenbasis bestehenden Verwachsungen erklärt, infolge deren das Exsudat auf die hintere Hälfte des linken Brustraumes beschränkt blieb und nicht imstande war, Zwerchfell und Magen in stärkerem Maße herabzudrängen. Was die uns vor allem interessierende eitrige Perikarditis betrifft, so war dieselbe trotz des massigen Exsudates intra vitam nicht diagnostizierbar und zwar einesteils, weil infolge der Verwachsungen des linken Herzens mit dem Perikardium parietale der größere Teil der Flüssigkeit sich in dem hinteren Abschnitt des Herzbeutels angehäuft hatte, andererseits aber die stark geblähte rechte Lunge nach vorn den Herzbeutel weit überlagerte und mit ihm verklebt war. Eine perkussorische Projektion des Ergusses war daher an dieser Stelle der vorderen Brustwand nicht möglich; das einzige Symptom, welches eine Beteiligung des Perikards verriet, war der Pulsus paradoxus.

Nicht minderes Interesse bietet der folgende, erst im Laufe des letzten Jahres zur Beobachtung gelangte Fall:

Er betrifft einen 39jährigen Drechsler, welcher — wohl infolge übermäßig starken Biergenusses (5—6 l pro Tag) — an Körpergewicht bedeutend zugenommen hatte. Niemals bestand eine Attacke von akutem Gelenkrheumatismus. Seit Ende Februar 1904 fühlte sich Pat. äußerst matt, klagte über Magendruck, häufiges Aufstoßen, Schmerzen in der Regio hypochondriaca dextra und ein Gefühl von Schwere im Unterleib. Mitte März trat Schwellung der Füße auf, wodurch sich Pat. veranlaßt sah, das Krankenhaus aufzusuchen. Bei der Aufnahme am 18. März wurde bei dem korpulenten Kranken außer mäßiger Cyanose und geringen Oedemen der Unterextremitäten ein sehr kleiner, beschleunigter, unregelmäßiger Puls (108) konstatiert. Die Urinmenge war gering, kein Eiweiß oder Zucker, spezifisches Gewicht 1021. Atmung vertieft und leicht beschleunigt, über den

Lungen zahlreiche giemende Geräusche. Der schwach fühlbare Spitzenstoß befand sich intramammillär im 5. Interkostalraum. Die Herzdämpfung, deren linke Grenze der Lage des Spitzenstoßes entsprach, überschritt den rechten Sternalrand um 2 cm, nach oben ging sie in eine, in ihrem ganzen Verlauf gleich breite Schallabschwächung auf dem Manubrium sterni über, welche nach links hin mit dem linken Sternalrand abschloß, den rechten dagegen um 2 cm überschritt. Die hier aufgelegte Hand fühlte eine deutliche, mit dem Spitzenstoß synchrone Pulsation. Besondere Geräusche waren im Bereich dieses Dämpfungsbezirkes nicht wahrnehmbar. Man hörte nur, wie an anderen Stellen der Regio cordis, leise, aber reine Töne. Im übrigen wurde nur noch als weiteres Stauungssymptom Vergrößerung der Leber konstatiert.

Was die Diagnose anlangte, so wies das Verhalten der Herzdämpfung zunächst auf eine Erweiterung des rechten Herzens hin. Mit Rücksicht auf das Fehlen von Herzgeräuschen und den kleinen unregelmäßigen Puls, sowie im Hinblick auf den anamnestisch festgestellten Alkoholmißbrauch schien die Annahme einer Myokarditis gerechtfertigt. Die Deutung der im oberen Teil des Brustbeins angenommenen Dämpfung wurde einstweilen offen gelassen, jedoch mit Wahrscheinlichkeit auf eine aneurysmatische Erweiterung der Aorta ascendens bezogen.

Trotzdem Patient die üblichen Herzmittel (Digitalis, Koffeïn etc.) sowie verschiedene Diuretika erhielt, nahmen die Stauungserscheinungen schnell zu. Vor allem aber vermehrte sich die Zyanose der oberen Körperhälfte, speziell des Kopfes, als deren besondere Ursache allmählich eine deutlich sicht- und fühlbare Thrombosierung der rechten Vena jugularis communis mehr und mehr hervortrat. Zugleich entwickelte sich auch ein mit jedem Tage stärker werdendes Oedem der rechten Hals- und Brusthälfte sowie des rechten Armes. Auch die von Anbeginn auf dem oberen Teil des Brustbeins wahrnehmbare Pulsation nahm an Intensität zu. Zum Schluß erreichte die Dyspnoe einen außerordentlich hohen Grad. Auf Grund der eben erwähnten Stauungserscheinungen sowie der systolischen Pulsation im Bereich des Manubrium sterni schien die Diagnose eines auf die großen Venenstämme des Thorax drückenden Aneurysmas der Brustaorta gesicherter wie zuvor; es fehlte nur der bei dieser Affektion so häufige Stridor und ebenso die Stimmbandlähmung; auch von einem Abwärtspulsieren des Kehlkopfs war nichts wahrnehmbar. Unter zunehmender Atemnot und Zyanose erfolgte der Exitus am 30. März 1904.

Die Sektion ergab abweichend von der intra vitam gestellten Diagnose folgenden Befund der Brustorgane: Herzbeutel mit dem Sternum durch sulziges Bindegewebe verwachsen. Synechie beider Perikardialblätter im Bereiche des ganzen linken Ventrikels sowie eines großen Teils des rechten. Rechts oben hob sich an dem in großer Ausdehnung frei liegenden Herzen ein prall ausgedehnter Abschnitt hervor, bei dessen Eröffnung sich eine fast rein blutige Flüssigkeit ergoß. Man gelangte in einen nach hinten von dem rechten Atrium und Ventrikel begrenzten abgekapselten Exsudatraum von

etwa Faustgröße. Dieser zirkumskripte Perikardialerguß hatte durch Kompression auch eine komplette, sich bis in den Truncus venos. dexter hineinerstreckende Thrombose der rechten Vena jugularis und subclavia bewirkt. Die Vena cava superior war frei, aber durch den prallen Flüssigkeitstumor stark nach rechts hinüber gedrängt und ging als schmaler Spalt in das rechte Atrium über. Das Ostium der Trikuspidalklappe war für drei Finger bequem durchgängig, im übrigen erwies sich das Herz von normaler Größe und zeigte weder Veränderungen seiner Muskulatur, noch des Klappenapparates.

Mit dem vorigen Fall hat der eben mitgeteilte die teilweise Verwachsung des Perikards gemeinsam. Während aber infolge davon bei jenem die Ansammlung des flüssigen Exsudates hauptsächlich im hinteren Herzbeutelabschnitt stattgefunden hatte, beschränkte sie sich hier aus gleicher Ursache auf die Bildung einer zirkumskripten, die Wurzel der oberen Hohlvene und den rechten Vorhof komprimierenden Flüssigkeitsblase. Dies macht es ohne weiteres verständlich, daß zu Lebzeiten des Patienten das Vorhandensein eines Tumors im vorderen Mediastinum vorgetäuscht wurde, welcher wegen Fehlens jeglicher für eine bösartige Neubildung sprechender Anhaltspunkte auf ein Aneurysma der Brustaorta bezogen wurde. In beiden Fällen war die teilweise Synechie des Herzbeutels unerkannt geblieben, ein Verhalten, welches in anbetracht der Schwierigkeiten, mit denen die Diagnose selbst der vollständigen Concretio pericardii häufig verknüpft ist, nicht überraschen darf. Ueber diesen letzteren Punkt gestatte ich mir noch folgende Bemerkungen:

Die Fälle von totaler Verwachsung des Herzbeutels lassen sich in klinisch-diagnostischer Beziehung in drei Gruppen teilen. Der ersten gehören diejenigen an, welche sich überhaupt nicht durch irgendwie charakteristische Symptome verraten, sondern in denen bei normaler oder abnormer Größe des Herzens — lediglich gegen Ende des Lebens — Erscheinungen sogenannter gestörter Kompensation der Herztätigkeit, d. h. unregelmäßiger Puls, Dyspnoë, Zyanose und anderweitige Stauungssymptome bestehen. Als zweite Gruppe sind die sicher diagnostizierbaren und als dritte endlich die Fälle zusammenzufassen, bei welchen allenfalls die Wahrscheinlichkeitsdiagnose stellbar ist. Zu den sicheren Kennzeichen ist die systolische Einwärtsbewegung mehrerer Rippenabschnitte in der Gegend der linken Herzgrenze zu zählen, zumal wenn dieselbe mit solcher Energie geschieht, daß der ganze Thorax dabei eine stoßweise systolische Bewegung von links nach rechts macht. Gewöhnlich wird hier das Herz nach beiden Seiten dilatiert gefunden. Gleichzeitig vorhandener Pulsus paradoxus befestigt die Diagnose. Die erwähnte Einwärtsbewegung mehrerer Rippen, welche als ausschlaggebendes Symptom nicht mit dem so oft wahrnehmbaren und häufig ganz bedeutungslosen zirsumskripten systolischen Einsinken der Herzspitzengegend verwechselt werden darf, beruht auf gleichzeitiger straffer Verwachsung der äußeren Oberfläche des obliterierten Perikards mit der der Brustwand ebenfalls adhärenten linken Pleura mediastinalis. Was endlich die besonders interessierenden Fälle der dritten Gruppe, bei welchen, wie erwähnt, die Concretio

pericardii nur vermutet, aber nicht sicher diagnostiziert werden kann, betrifft, so stellen dieselben klinisch sich zunächst nur als Erweiterung beider Herzventrikel, verbunden mit hochgradiger Stauung dar. An der Herzspitze, oft aber auch an sämtlichen übrigen Ostien ist ein lautes systolisches Blasen wahrnehmbar. Man könnte demgemäß an das Vorliegen einer einfachen Mitralinsuffizienz denken. Nicht im Einklang mit der Annahme dieser steht aber die beträchtliche Erweiterung der linken Herzkammer, deren Grenze sich häufig bis zur Axillarlinie erstreckt. Ist Ueberanstrengung des Herzens auf Grund der Anamnese mit Sicherheit ausschließbar, liegt auch kein chronisches Nierenleiden oder Arteriosklerose vor, so bleibt zur Erklärung der mächtigen, speziell linksseitigen Herzvergrößerung nur die Annahme der Concretio pericardii übrig. Das laute systolische Geräusch ist der Ausdruck einer relativen Schlußunfähigkeit des Mitralostiums.

IV.

Zur chemischen Nomenklatur.

Von

H. Salkowski,
Münster i. W.

Im Mai-, Juni- und Juliheft der „Hochschulnachrichten“ (Abonnentenausgabe) befindet sich ein sehr lesenswerter Aufsatz von Herrn Professor F. Röhmann-Breslau, betitelt: „Die Notwendigkeit selbstständiger Lehrstühle der physiologischen Chemie für Forschung und Unterricht“. Es liegt nicht in meiner Absicht, näher auf den Inhalt dieser Abhandlung einzugehen, sondern ich möchte nur an den dort in der Einleitung angeführten Ausspruch eines sehr angesehenen Physiologen anknüpfen: „Was ein Salz ist, wie eine Säure abgestumpft werden kann, sind Dinge, die zu fragen man bei dem Mittelgut der Mediziner kaum wagen kann. Formeln können sie meistens herrasseln.“

Leider gilt dieser Ausspruch nicht bloß für Mediziner, sondern vielfach auch für andere Chemie-Studierende und zwar nicht nur im ersten Semester. Mit Schrecken habe ich oft die Erfahrung gemacht, daß Studierende, die ganz geläufig Formeln „herrasseln“ konnten und schon ziemlich gut mit der Analyse zurechtkamen, nicht wußten, was man unter Neutralisieren versteht, die Einwirkung der Alkalien auf Salze von Schwermetallen nicht zu erklären vermochten und überhaupt mit derartigen einfachen Begriffen und Reaktionen nicht zustande kamen. Ich habe mir die Frage vorgelegt: „Wie ist das möglich?“ Und ich bin zu der Ueberzeugung gelangt, daß einen großen Teil der Schuld daran unsere ganz zerfahrene und verfahrene chemische Nomenklatur trägt.

An einem Gedenktage, wie dem heutigen, ist es wohl gestattet, den Blick in die Vergangenheit schweifen zu lassen. Als ich mit meinem lieben Bruder Ernst — wir beide hoffnungsvolle Tertianer — die chemischen Studien begann, da herrschte noch unbestritten die dualistische Theorie in Gemeinschaft mit den alten „Gmelinschen“ Atomgewichten und Stöckhardts „Schule der Chemie“ war unser Talisman.

Ich will nicht in den Fehler des Alters verfallen, den laudator temporis acti zu spielen, aber das muß man der älteren Theorie und ihrer Formulierung der Basen, Säuren und Salze lassen: sie war konsequent und stand didaktisch über der neueren. Wie leicht war es zu verstehen und wie trefflich fand es seinen Ausdruck in der angewendeten Bezeichnung, daß aus Natron, NaO, und Schwefelsäure, SO_3, sich schwefelsaures Natron NaO, SO_3 bildet; ebenso aus Natronhydrat HO, NaO und Schwefelsäurehydrat HO, SO_3 unter gleichzeitiger Bildung von Wasser, 2 HO. Wie verständlich war es, daß durch Zusatz von Natronlauge HO, NaO zur Lösung von schwefelsaurem Kupferoxyd, CuO, SO_3, Kupferoxydhydrat CuO, HO und schwefelsaures Natron NaO, SO_3 entstehen, indem die stärkere Base (und als solche gilt sie ja noch heute) die schwächere aus der Verbindung mit Schwefelsäure verdrängt. War hierbei gleichzeitig ein Reduktionsmittel zugegen, wie arsenige Säure oder Traubenzucker, so war es leicht verständlich, das statt des Kupferoxyds das minder oxydierte Kupferoxydul Cu_2O ausfällt. Heute ist immer nur von Natrium und Kupfer in diesen Salzen die Rede, die Bildungen und Umsetzungen erscheinen nicht so durchsichtig, und die Kupferoxydulausscheidung in unserem Beispiel erscheint dem Anfänger, der immer nur vom Kupfer als Bestandteil des Salzes hört, als „Reduktionswirkung" zunächst unerklärlich. Man schätze diese Dinge nicht zu gering. Uns, die wir seit Jahrzehnten mit ihnen vertraut sind, ist das alles auch nach der neueren Theorie „selbstverständlich", dem Anfänger aber durchaus nicht.

Es kam dann die Zeit der Valenztheorie und der Strukturtheorie. Gleichzeitig wurden die neueren Atomgewichte außer in Frankreich fast allgemein angenommen. Gewiß ein unleugbarer Fortschritt! Man war doch nun in der Lage, sich von dem Zusammenhange der Atome in den Verbindungen Rechenschaft zu geben, man brauchte die Salze, Säuren und Basen nicht mehr als Verbindungen von wasserfreien Oxyden unter sich oder mit Wasser zu betrachten, für deren Zusammenhalt eigentlich eine Erklärung gefehlt hatte. Wie schön war es, nun das Gebäude des Moleküls aus seinen einzelnen Bausteinen zusammenfügen zu können, wie es, um bei obigen Beispielen stehen zu bleiben, die Formeln

$$\begin{matrix}\text{Na-O}\\ \text{Na-O}\end{matrix}\!\!>SO_2, \qquad Cu\!<\!\begin{matrix}O\\ O\end{matrix}\!>\!SO_2, \qquad Cu\!<\!\begin{matrix}OH\\ OH\end{matrix}$$

ausdrücken (von der Struktur des SO_2 ist hier abgesehen). Aber wir dürfen doch nicht mit zu großer Geringschätzung auf die alte Theorie herabsehen. Denn für alle „Molekularverbindungen" stehen wir doch eigentlich auf dem alten Standpunkt. Insbesondere sind die verschiedenen Versuche, das Kristallwasser, das ja oft 12 Moleküle und mehr beträgt, in die Strukturformeln hineinzuziehen, doch bisher wohl für niemand recht befriedigend ausgefallen, als für die Erfinder dieser Formeln und vielleicht nicht einmal für diese. Immerhin läßt sich der große Fortschritt in der Auffassung der drei Hauptreihen anorganischer Verbindungen, der Säuren, Basen und Salze nicht ver-

kennen. Die dualistische Auffassung war der unitarischen gewichen. Jene hatte aus der Entstehung der Verbindungen geschlossen, daß sie auch aus ihren Komponenten bestehen und diese durch nichts bewiesene Annahme war nun über Bord geworfen. Die Ausmerzung unbewiesener Voraussetzungen ist aber stets ein Fortschritt.

Nun wollte man auch der neu gewonnenen Anschauung einen neuen entsprechenden Ausdruck geben — mit vollem Recht. Bei den Säuren gestaltete sich die Sache verhältnismäßig einfach; man brauchte nur die bisher als Säurehydrate bezeichneten Verbindungen wie Schwefelsäurehydrat H_2SO_4 (alt HO, SO_3) einfach Säuren zu nennen und die „wasserfreien" Verbindungen wie SO_3, die sich auch nicht wie Säuren verhalten, „Säureanhydride". Hiergegen ist nichts zu erinnern und diese Umwandlung der Nomenklatur ist allseitig angenommen. Wurde damit doch auch die schon lange unhaltbare Einteilung der Säuren in Wasserstoffsäuren und Sauerstoffsäuren beseitigt.

Auch bei den Basen schien keine Schwierigkeit vorzuliegen. Entsprechend dem Namen „Hydroxyl" für OH nennt man dessen Verbindungen mit den Metallen Hydroxyde, also Natriumhydroxyd NaOH, Kupferhydroxyd $Cu(OH)_2$, während für die Oxyde der alte Name und Begriff bestehen bleibt. Allein man blieb bei dieser durchaus zutreffenden Terminologie nicht stehen, wie wir nachher sehen werden. Schwieriger war die Sache bei den Salzen. Es ist anscheinend wenig bekannt, daß ein älterer Vorschlag dahin ging, diese beispielsweise als Sulfannatrium, Nitrannatrium zu bezeichnen, also für das, was wir heute Säurereste nennen, neue, mit dem Metall zu einem Wort zu verschmelzende Namen zu wählen. Meines Wissens hat dieser, im Prinzip ganz richtige Vorschlag niemals irgend welche Anwendung gefunden.

Man suchte also einen anderen Ausweg und glaubte diesen darin gefunden zu haben, daß man aus den älteren Namen die Endung „oxyd" einfach strich. Es unterliegt wohl keinem Zweifel, daß die richtige Erkenntnis der Elektrolyse der Salze wesentlich für diese Umwälzung mit bestimmend gewesen ist. Nachdem man erkannt hatte, daß Metalle und Säurereste die primären Produkte der Elektrolyse sind, erschien es als ein sehr glücklicher Gedanke, diese Tatsache schon in dem Namen der Salze zum Ausdruck zu bringen, also schwefelsaures Natrium, salpetersaures Kupfer u. s. w. zu sagen.

In der Freude hierüber übersah man allerdings, daß damit das Prinzip der unitarischen Bezeichnung verlassen und wiederum „nähere Bestandteile" in den Verbindungen angenommen wurden, eine Annahme, deren Beseitigung früher als ein Hauptverdienst der Strukturformeln gegolten hatte. Und zwar wurden jetzt nicht, wie seiner Zeit, die Komponenten, sondern die Zersetzungsprodukte als Bestandteile der Verbindung angesprochen. Man wird mir einwenden, daß nach der durch Tatsachen gut begründeten Theorie der elektrolytischen Dissoziation Metalle und Säurereste nicht erst durch die Wirkung des Stromes entstehen, also nicht Zersetzungsprodukte sind, sondern bereits in der Lösung oder Schmelze enthalten sind und durch den Strom nur bewegt, nach den Elektroden geführt werden.

Aber man wird nicht fehl gehen in der Annahme, daß diese Dissoziation erst durch das Lösungswasser zu stande kommt; man darf demgemäß nicht vergessen, daß sie nur im Zustande der Lösung und zwar bei sehr vielen Salzen nur unvollkommen, ja zum Teil sehr unvollkommen stattfindet und daß wir vom festen Zustand nichts Sicheres wissen. Für diesen mindestens wird doch die Strukturformel, wenn sie überhaupt noch einen Wert behalten soll, gelten müssen. Diese aber lehrt, daß Metall wie Säureradikal in den Salzen mit genau ebenso viel Sauerstoffvalenzen verbunden sind, wie in Base und Säure, mag man letztere Begriffe im älteren oder neueren Sinne verstehen.

Nun würde aber auch gegen eine Nomenklatur, welche das elektrolytische Verhalten der Salze wiederspiegelt und aus der so fruchtbaren Ionentheorie hergeleitet ist, nichts einzuwenden sein, wenn sie wirklich die Ionen der Salze bezeichnete. Das ist aber bei der hier bekämpften Nomenklatur nicht der Fall, denn SO_4 ist nicht Schwefelsäure, NO_3 nicht Salpetersäure und durch die Umwandlung des Substantivs ins Adjektiv kann doch nicht der Wasserstoff eliminiert werden. Die moderne Nomenklatur der Salze hat an dem alten dualistischen Namen nichts geändert, als daß der Name der Base willkürlich verändert, die Endung oxyd abgehackt oder Kali, Kalk zu Kalium, Calcium ausgereckt wurde.

Die Folgen dieser Prokrustes-Prozedur konnten nicht ausbleiben.

Zunächst schon dadurch, daß sie nicht konsequent durchgeführt wurde. Während man einerseits bestrebt war, die Kluft zwischen den alten Wasserstoffsäuren (die wir jetzt besser Haloidsäuren nennen) nebst ihren Salzen, den Haloidsalzen und den Sauerstoffsäuren resp. Sauerstoffsalzen zu überbrücken, machte man jetzt doch gerade vor den Haloidsalzen halt; es mochte selbst den Modernsten doch zu widersinnig erscheinen, ClNa salzsaures (oder chlorwasserstoffsaures) Natrium zu nennen, es verblieb vielmehr bei dem Namen Chlornatrium. Es ist wohl überflüssig, den Lesern dieser Festschrift durch ein Beispiel, wie

$$\begin{array}{ll} NO_3H & NO_3Na \\ ClH & ClNa \end{array}$$

vorzuführen, daß, wenn man Salpetersäure, Salzsäure (Chlorwasserstoffsäure) und salpetersaures Natrium sagt, man auch salzsaures (chlorwasserstoffsaures) Natrium sagen muß, wenn man konsequent sein will. Das ist aber nie geschehen. Erst in der allerjüngsten Zeit habe ich in einer Abhandlung den Namen „fluorwasserstoffsaures Kalium" (oder einen analogen) gefunden; man muß die Konsequenz anerkennen, ohne sich doch eines Schauders über das Wortungetüm erwehren zu können.

Diese Inkonsequenz musste notwendig Verwirrung in den Köpfen der Lernenden anrichten. Die berühmte Examensantwort auf die Frage: „was bildet sich aus Chlornatrium und Schwefelsäure?": „Schwefelsaures Natrium und Chlor" ist als Folge dieser Nomenklatur nicht nur erklärlich und entschuldbar, sie ist sogar eigentlich

ganz logisch. Substituiert man statt Chlornatrium „salzsaures Natrium", d. h. verfährt man konsequent, so ergibt sich die richtige Antwort von selbst.

Aber auch ohne dies, ich meine, ohne den Vergleich mit den Haloidsäuren und Haloidsalzen, birgt die Inkongruenz zwischen den Namen der Säuren und Salze für den Lernenden eine unverkennbare Schwierigkeit, die in halbem Verständnis oder Missverständnis vielfach zu Tage tritt.

Täglich kann man hören und in Prüfungsarbeiten lesen, daß die Salze aus Säuren und Metallen „bestehen". Der Wasserstoff der Säure gilt also als quantité négligeable. Daß er in zahlreichen Fällen, z. B. bei der Salpetersäure sekundäre Reaktion verursacht, wird nur selten gewußt.

Fragt man nach Salzbildungsprozessen, so wird unfehlbar als erster die Einwirkung von Metallen auf Säuren genannt. Oft auch als einziger. Daß in der Praxis die Salzbildung aus Säure und Base, welche die ältere Theorie in den Vordergrund stellte, viel häufiger vorkommt, daß wir diesen Prozeß bei jeder Analyse Dutzende von Malen vollziehen, ehe wir einmal ein Metall auf Säuren wirken lassen, wird übersehen. Von anderen Salzbildungsprozessen ganz zu schweigen.

Kehrt man den Spieß um und fragt nach der Einwirkung der Nichtmetalle auf Basen, so erfolgt gewöhnlich ein beredtes Schweigen. Das ist eine der gefürchtetsten Examensfragen.

Der Begriff der „Base" hat sich mehr und mehr verflüchtigt. Die stete Anwendung des Metallnamens bei der Bezeichnung der Salze hat dazu geführt, daß bei Analysen stets die „Metalle" und daneben die „Säuren" als die gefundenen Bestandteile angeführt werden. Die immer wiederholte Vorhaltung, daß dies nicht korrelate Begriffe seien, daß entweder die Jonen, die Metalljonen und Säurereste, oder aber Basen und Säuren anzugeben seien, wird nicht verstanden oder nicht beachtet. Die Folge ist, daß auf die Oxydationsstufe des gefundenen „Metalls" meist gar keine Rücksicht genommen wird, während früher die Frage nach den vorhandenen „Basen" dazu zwang. Selbst bei solchen Metallen, die Säuren bilden können, wie Chrom, begnügt sich der junge Analytiker meistens mit der Angabe „Chrom". Der Hinweis darauf, daß die mangelnde Angabe, ob Eisenoxydul oder -oxyd (resp. Ferro- oder Ferrisalz) vorliege, genau gleich rangiere mit dem Mangel an Unterscheidung etwa zwischen schwefliger Säure und Schwefelsäure, wird womöglich als Pedanterie aufgefaßt. Daß jeder Salzreihe eines Metalls ein bestimmtes Oxyd desselben entspreche, daß die Verbindungen eines Metalls in verschiedenen Valenzstufen sich in der Regel viel mehr von einander unterscheiden, als die verschiedenen Metalle (z. B. Eisen und Mangan) in gleicher Valenz — alles das geht unter in dem „Metall".

Das sind so einige Schmerzenskinder der neuen Nomenklatur auf wissenschaftlichem Gebiete, beständige Steine des Anstoßes für den Lehrenden und Lernenden.

Gehen wir nun zu einigen praktischen Folgen über.

Daß die Sprache dazu da sei, die Gedanken zu verbergen, gilt

seit Bismarck nicht einmal mehr für die Diplomatie. In der Chemie scheint es anders zu sein. Denn Namen wie „schwefelsaures Eisen“, „salpetersaures Quecksilber“ sind ganz unbestimmt und zweideutig. Und doch finden sie sich überall in Büchern und Abhandlungen, selbst in solchen, die von Koryphäen unserer Wissenschaft verfaßt sind. Meistens kann man aus dem Zusammenhange ersehen, was gemeint ist, doch ist das natürlich kein Entschuldigungsgrund, denn die Bezeichnung soll an sich eindeutig sein. Da nun die meisten Metalle verschiedene Salzreihen haben, so ergibt sich daraus ein ganz unhaltbarer Zustand. Ist das vielleicht auch ein Fortschritt? Ist es nicht tadelnswert, daß selbst amtliche Schriften wie die preußische resp. deutsche Pharmakopoë diese zum mindesten nachlässige Ausdrucksweise akzeptiert haben? Vergleicht man die verschiedenen Ausgaben, so findet man für den Eisenvitriol in früherer Zeit den Namen Ferrum sulfuricum oxydulatum, in den späteren schlechthin Ferrum sulfuricum; erst durch die deutsche Uebersetzung durch schwefelsaures Eisenoxydul, jetzt Ferrosulfat, wird dieser unbestimmte Name verständlich gemacht.

Manche Verfasser von Lehrbüchern haben diese Unbestimmtheit als Fehler empfunden und da ist es denn tragikomisch, zu sehen, wie sie in zweifelhaften Fällen zur alten Nomenklatur als Retterin in der Not greifen und wieder schwefelsaures Eisenoxydul und schwefelsaures Eisenoxyd, salpetersaures Quecksilberoxydul und salpetersaures Quecksilberoxyd schreiben, während z. B. der Salpeter nach wie vor als salpetersaures Kalium figuriert.

Bekannt ist, daß das beste und bis zur jeweiligen Zeit seines Erscheinens erschöpfende Handbuch der anorganischen Chemie „der Gmelin“ selbst in seiner letzten (6.) Auflage zur Vermeidung aller Zweifel die alte Nomenklatur beibehalten hat. In den Preislisten der Chemikalienhandlungen ist letztere vielfach beibehalten oder wieder eingeführt, da die Käufer sich vor allen Dingen mit dem Verkäufer ohne lange Umschreibungen darüber verständigen wollen, was sie zu erhalten wünschen.

Wir haben bisher von den Salzen gesprochen. Aber was den Salzen recht ist, ist den Basen billig, und so ging man dazu über, auch diese umzutaufen. Es erschien nicht mehr zeitgemäß, KOH Kaliumhydroxyd zu nennen, es mußte nun „Kaliumhydrat“ heißen. Das zur Bezeichnung von Verbindungen mit Wasser, z. B. Kristallwasser so trefflich geeignete Wort Hydrat bekam plötzlich eine andere Bedeutung und wurde seinem ursprünglichen Zweck abwendig gemacht. Da man doch nun aber nicht behaupten kann, daß der Name Kaliumhydroxyd falsch sei, so existieren für diese Verbindung außer dem alten, zum Leidwesen der Neueren noch immer nicht ausgerotteten Namen Kalihydrat, noch zwei andere von anscheinend verschiedenem Sinne. Vor längerer Zeit las ich in einer Abhandlung, wie der Autor zu irgend etwas — die Details sind mir entfallen — Kalium hinzugesetzt hätte. Er meinte, wie sich aus dem Zusammenhange ergab, Kalilauge; das „Hydrat“ hatte er als unwesentlich weggelassen. Sind derartige Zustände nicht geeignet, den Anfänger zu verwirren und

die chemische Terminologie in seinen Augen zu einer rein willkürlichen und konventionellen herabzuwürdigen?

Dasselbe Prinzip wurde dann auf die organische Chemie übertragen. Entsprechend dem „Kaliumhydrat“ wurde KOC_2H_5 nicht mehr Kaliumäthylat, sondern Kaliumalkoholat genannt. Auch hier beraubte man sich des zur Bezeichnung des Kristallalkohols so brauchbaren Wortes Alkoholat, ohne irgend einen Nutzen dafür einzuheimsen. Daß ich nicht Unrecht habe, kann man sehr schön an der Bemühung des Autors einer kürzlich erschienenen Abhandlung sehen, um „die schleppende Bezeichnung, Kristallalkohol enthaltendes Alkoholat“ herumzukommen. Würde er den früheren Namen Aethylat statt Alkoholat benutzen, so wäre die Schwierigkeit bald gehoben.

Noch in anderen Beziehungen ist die moderne Nomenklatur von Einfluß auf diejenige in der organischen Chemie geworden, doch würde diese Erörterung hier zu weit führen.

So hat denn diese willkürliche und in sich inkonsequente Nomenklatur Jahrzehnte lang ihre unheilvolle Wirkung ausgeübt. Ich bin durch eine mehr als dreißigjährige Lehrerfahrung fest davon überzeugt, daß sie einen großen Teil der Schuld an der Unklarheit in den Begriffen der jungen chemischen Generation trägt. Ich brauche wohl nicht zu sagen, daß ich sie in meinen Vorlesungen von Anfang an bekämpft habe. Aber ich stehe damit, wie es scheint, allein. Sie ist auch in den Lehrbüchern wohl durchweg angenommen oder war es wenigstens.

Zu meiner großen Genugtuung bahnt sich aber eine Besserung an. Nicht durch Rückkehr zur alten Bezeichnungsweise — diese möchte ich im allgemeinen nicht befürworten; es genügt, wenn man sie, die in der Strukturformel bis zu einem gewissen Grade ihre Berechtigung findet, nicht für unrichtig erklärt und ihre gelegentliche Anwendung zuläßt[1]) —, sondern dadurch, daß die auch keineswegs mehr junge unitarische Nomenklatur, die am einfachsten durch einige Beispiele, wie Kaliumsulfat, Ferrosulfat, Ferrisulfat, Merkuronitrat, Merkuronitrat veranschaulicht wird, mehr und mehr Eingang findet. Sie basiert auf der lateinischen Nomenklatur von **Berzelius**: Sulfas kalicus, Sulfas ferrosus, Sulfas ferricus, Nitras mercurosus, Nitras mercuricus. Sie hebt den metallischen Bestandteil genügend deutlich hervor und entspricht dadurch den Anforderungen der Jonentheorie; sie führt für den elektronegativen Bestandteil eine Bezeichnung ein,

---

1) Bei solchen Verbindungen, für welche sich noch keine Strukturformel aufstellen läßt, ist die ältere Formulierung der Salze übrigens noch durchaus gebräuchlich. Insbesondere gilt dies für die Salze der Kieselsäure und Borsäure. Es ist dies kein „ultrakonservatives“ Verfahren, sondern ein durch die Not gebotenes und somit berechtigtes. Denn da wir die verschiedenen Hydrate und Polyformen dieser Säuren nicht durch qualitative Reaktionen unterscheiden können, so ist es z. B. bei der Analyse eines Silikats von vornherein garnicht möglich, ein bestimmtes Kieselsäureion — wenn von einem solchen überhaupt die Rede sein kann — in Rechnung zu ziehen. Es scheint der Unfug eingerissen zu sein, die Kieselsäure bei Analysen stets als SiO_3 zu berechnen, ein Verfahren, das natürlich auch nicht einen Schein von Berechtigung hat. Aehnlich verhält es sich mit der Borsäure.

der durch Uebereinkunft die richtige Beziehung zur Säure, nämlich die des „Säurerestes" beigelegt werden kann, und sie hat den Vorteil, die zweifellose Bezeichnung wenigstens zweier Salzreihen zu gestatten. Ob man sie auch auf Haloidsalze, Oxyde und Hydroxyde ausdehnen soll, ob man also Ferrochlorid und Ferrichlorid, Ferrooxyd und Ferrioxyd, Ferrohydroxyd und Ferrihydroxyd oder nach alter Weise Eisenchlorür und Eisenchlorid, Eisenoxydul und Eisenoxyd, Eisenhydrooxydul und Eisenhydroxyd sagen soll, das ist mehr Geschmackssache. Soviel Latein hat sich wohl jeder aus der Schulzeit noch gerettet, daß er in oxydulatum und chloruratum die Deminutivform erkennt, die auf die niedrigere Stufe der Oxydation und Chlorierung hinweist, während das Merken der Bedeutung von o und i doch lediglich Gedächtnissache ist. Aus diesem Grunde verdient nach meiner Meinung die ältere Benennung den Vorzug. Es mag jedoch sein, daß die größere Einheitlichkeit hier den Ausschlag geben muß.

Was die Basen betrifft, so konstatiere ich eben zu meiner Freude, daß das treffliche Buch von Richter-Klinger in seiner neuesten Auflage nur noch „Kaliumhydroxyd" kennt, „Kaliumhydrat" scheint darin nicht vorzukommen.

Augenscheinlich ist die unitarische Bezeichnungsweise im Vorschreiten begriffen. Aber noch ist jene falsche Nomenklatur nicht überwunden. Man findet sie noch in zahlreichen Büchern und Abhandlungen, man hört sie in Vorträgen. Ich bitte alle Fachgenossen, die mit mir einer Meinung sind oder die zu überzeugen mir gelungen sein sollte, mit mir an ihrer Ausrottung zu arbeiten.

In der Hauptsache bin ich fertig. Aber es gilt noch einige weniger schwer wiegende „Sprachdummheiten", um mit Wüstmann zu reden, zur Sprache zu bringen.

Da ist zunächst die, wie ich glaube, zuerst in pharmazeutischen Kreisen erfundene Bezeichnung „Jodkali", „Cyankali" etc. zu rügen. Man begreift so etwas wirklich nur durch die Annahme, der Vater dieser Wechselbälge sei zu bequem gewesen, noch „um" zu sagen. Und doch finden sich diese Worte in Werken der berühmtesten Autoren. Und dabei handelt es sich nicht einmal um eine harmlose Saloperie; man bedenke, daß Chlornatron, Chlorkalk (also analoge Wortbildungen) ganz bestimmte, anderartige, wenn auch nur nach ihrer Darstellung aus Chlor und Natron bezw. Kalk benannte Stoffe bezeichnen.

Schlimmer noch ist ein Widersinn in der Benennung der Oxydationsstufen, der leider immer mehr um sich zu greifen scheint, nämlich ihre Benennung lediglich nach der Anzahl der Sauerstoffatome ohne Rücksicht auf die Zahl der damit verbundenen Atome des anderen Elements. Ursprünglich gebildet nach den älteren Formeln, z. B. AsO_3 und AsO_5, die man mit Recht als „Arsentrioxyd" und „Arsenpentoxyd" bezeichnen darf, verliert sie doch sofort ihre Berechtigung, sobald die Formeln zu As_2O_3 und As_2O_5 werden. Wäre es anders, so müßte man das Arsenigsäureanhydrid bei tieferer Temperatur, in der es die Molekulargröße As_4O_6 besitzt, als Arsenhexoxyd bezeichnen. Dieser Vorschlag ist allen Ernstes gemacht worden! Wie

kann man dem angehenden Chemiker noch zumuten, die Namen und Formeln der Verbindungen zu behalten, wenn dieselbe Verbindung bald den Namen Arsentrioxyd bald Arsenhexoxyd bekommt, von denen keiner der Zusammensetzung entspricht!

Wollte man dieses falsche Prinzip durchführen, so müßte man z. B. die Sauerstoffverbindungen des Stickstoffs folgendermaßen benennen:

N_2O Stickstoffmonoxyd,
NO Stickstoffmonoxyd,
NO_2 Stickstoffdioxyd,
N_2O_3 Stickstofftrioxyd,
N_2O_4 Stickstofftetroxyd,
N_2O_5 Stickstoffpentoxyd.

Von diesen Namen, welche bis auf den ersten tatsächlich gebraucht werden, entsprechen nur zwei dem wahren Verhältnis zwischen Stickstoff- und Sauerstoffatomen. Dagegen finden wir denselben Namen für zwei verschiedene Verbindungen und zwei verschiedene Namen für dieselbe Verbindung. Denn wenn sich auch NO_2 und N_2O_4 durch verschiedenes Molekulargewicht und mancherlei Eigenschaften unterscheiden, so dürfen sie doch nicht Namen erhalten, welche sie als verschiedene Oxydationsstufen erscheinen lassen. Ferner ist „Stickstofftrioxyd“ tatsächlich sauerstoffärmer als „Stickstoffdioxyd“, während der Name das Gegenteil erwarten läßt. Ist der studierende Chemiker nicht gewohnt, das Vorgesagte ohne Kritik nachzusprechen, sondern selbst zu denken, so muß ihm doch das Widersinnige in dieser Nomenklatur auffallen und ihn in Zweifel und Bedenken stürzen. Außerdem sind die Namen der chemischen Verbindungen doch nicht ausschließlich dazu da, die Formeln wiederzugeben, sie sollen noch andere Beziehungen ausdrücken. In den Namen Salpetrigsäureanhydrid für N_2O_3 und Salpetersäureanhydrid für N_2O_5 ist dieser Forderung Genüge geschehen. Für N_2O und NO bleibe man bei den alten Namen Stickstoffoxydul und Stickstoffoxyd, NO_2 kann man ohne Bedenken Stickstoffdioxyd nennen. Dann bleibt nur N_2O_4 übrig, das eines eigenen Namens garnicht bedarf (wollte man einen solchen bilden, so könnte man es Salpetrig-Salpetersäureanhydrid nennen) und dessen Beziehung zu NO_2 im Unterricht doch näher erläutert werden muß. Analoges gilt für alle anderen Oxyde.

Es ließe sich noch manches anführen zum Beweise der Behauptung, daß unsere chemische Nomenklatur zerfahren ist; doch genügt, wie ich glaube, das Angeführte, um verständlich zu machen, wie durch derartige Ungenauigkeiten und Widersprüche das Studium erschwert wird. Die Worte sind der Ausdruck unserer Begriffe; sind die Worte schief gebildet, so werden es auch unsere Begriffe. Hierin ist Abhilfe dringend nötig. Man hüte sich vor Willkürlichkeiten, man gestalte die Nomenklatur so streng logisch als möglich; dann wird Klärung und Festigung der Begriffe und Erstarkung der allgemeinen Kenntnisse der heranwachsenden Generation der Chemiker die erwünschte Folge sein.

V.

Ueber Vorkommen von Heteroxanthin im normalen Hundeharn.

(Ein Beitrag zur Lehre von der Methylierung im Tierkörper.)

Von

Georg Salomon und **Carl Neuberg,**

Berlin.

Das Vorkommen methylierter Xanthine im menschlichen Harn ist durch die gleichzeitigen Beobachtungen von Albanese[1]) und von Bondzyński und Gottlieb[2]) verständlich geworden. Sie haben übereinstimmend zu dem Ergebnis geführt, daß Kaffeïn und Theobromin, Bestandteile unserer gewöhnlichen Genußmittel, im Organismus von Kaninchen und Hunden in einfach methyliertes Xanthin übergehen, und zwar haben Bondzyński und Gottlieb 7-Methylxanthin (Heteroxanthin)[3]) gefunden, Albanese (beim Hunde) 3-Methylxanthin[4]). Martin Krüger hat diese ersten Versuchsergebnisse nachgeprüft, ergänzt und durch eine große Zahl neuer Beobachtungen vermehrt, so daß die Umsetzungen des Kaffeïns und des Theobromins im Tierkörper sich jetzt bis ins einzelne verfolgen lassen. Er hat zunächst (gemeinsam mit P. Schmidt[5]) nachgewiesen, daß das Theobromin 3. 7-Dimethylxanthin), das gemäß seiner Konstitution beim Abbau sowohl 3-Methylxanthin als 7-Methylxanthin liefern kann, beide Produkte auch wirklich bildet. Beim Kaninchen leistet jedoch die Methylgruppe in der 7-Stellung der Abspaltung stärkeren Widerstand als in der 3-Stellung, so daß aus Theobromin vorzugsweise 7-Methyl-

1) Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmazie. 35, S. 449—66. Manfr. Albanese, Ueber das Verhalten des Coffeïns und des Theobromins im Organismus.

2) Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmazie. 36, S. 45—55. St. Bondzyński und R. Gottlieb, Ueber Methylxanthin, ein Stoffwechselprodukt des Theobromins und Coffeïns; Ber. d. Deutschen chem. Ges. 28, S. 1113—18.

3) Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmazie. 37, S. 385—88. St. Bondzyński und R. Gottlieb, Ueber die Constitution des nach Coffeïn und Theobromin im Harn auftretenden Methylxanthins.

4) Ber. d. Deutschen chem. Ges. 32, S. 2280—82. Manfr. Albanese, Ueber die Bildung von 3-Methylxanthin aus Coffeïn im tierischen Organismus; auch Gazz. chim. ital. 29, II. Teil.

5) Ber. d. Deutschen chem. Ges. 32, S. 2677—82. M. Krüger und P. Schmidt, Ueber das Verhalten von Theobromin, Paraxanthin und 3-Methylxanthin im Organismus. — Vergl. auch die gleichnamige Inaug.-Diss. von Paul Schmidt, Berlin, 25. Juni 1904.

xanthin gebildet wird[1]. Gerade das Umgekehrte geschieht bei der Verfütterung von Theobromin an Hunde[2]. Aus dem Kaffeïn entsteht beim Kaninchen, wieder durch Abspaltung der labilen Methylgruppe in 3-Stellung, neben dem Heteroxanthin auch Paraxanthin (1. 7-Dimethylxanthin)[3], was schon früher von Emil Fischer[4] als wahrscheinlich bezeichnet worden war; als drittes Abbauprodukt findet sich 1-Methylxanthin[3], ein von M. Krüger und G. Salomon isolierter Bestandteil des menschlichen Harns, dessen Herkunft aus höher methylierten Xanthinen hierdurch ebenfalls bewiesen ist. Beim Hunde bilden sich aus analogen Gründen nach Darreichung von Kaffeïn vorzugsweise Theophyllin (1. 3-Dimethylxanthin) und 3-Methylxanthin, also Körper, denen die Methylgruppe in der 7-Stelle fehlt[5]. Ein Abbau des Kaffeïns oder des Theobromins bis zum Xanthin herunter findet nicht statt[6].

Was den menschlichen Organismus anbetrifft, so zerlegt er die methylierten Xanthine nach denselben Gesetzen wie der tierische. Aus eingegebenem Theobromin werden 3-Methylxanthin und 7-Methylxanthin gebildet[7].

Hiernach ist es sehr wohl zu verstehen, daß Paraxanthin und Heteroxanthin sich bei Massenuntersuchungen des menschlichen Harns bisher regelmäßig vorgefunden haben. Das Material für diese Darstellungen stammte aus Krankenhäusern, in denen der Kaffee zur gewöhnlichen Kostordnung gehört. Ebenso wenig dürfte über die Quelle der beiden Homologen in den Fällen ein Zweifel bestehen, wo der Harn einzelner Personen geprüft wurde. Unerklärt bleibt hingegen eine vereinzelte, mehr zufällige Beobachtung von G. Salomon[8] am Harn eines mit Phosphor vergifteten Hundes. Hier wurde Heteroxanthin (0,170 g in 27 l) gefunden, ohne daß das Tier Kaffeïn oder Theobromin erhalten hatte. Die Nahrung bildeten Fleisch- und Gemüsereste, in denen nach dem jetzigen Stande unserer Kenntnisse diese Stoffe auch nicht enthalten sein konnten. Die Zufuhr von Paraxanthin, das durch Zersetzung hätte Heteroxanthin liefern können, war ausgeschlossen, weil es in Fleisch- und Pflanzenextrakten bisher noch nie nachgewiesen worden ist[9]. Heteroxanthin soll indes nach

---

1) l. c. S. 2680.

2) l. c. S. 2679.

3) Ber. d. Deutschen chem. Ges. 32, S. 3336—37. Martin Krüger, Ueber den Abbau des Caffeïns im Organismus des Kaninchens.

4) Ber. d. Deutschen chem. Ges. 30, S. 2400—15. Emil Fischer, Synthese des Heteroxanthins und Paraxanthins; vergl. besonders S. 2405.

5) Ber. d. Deutschen chem. Ges. 32, S. 2818—24. Martin Krüger, Ueber den Abbau des Caffeïns im Organismus des Hundes.

6) Ber. d. Deutschen chem. Ges. 32, S. 2680.

7) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 45, S. 259—61. Martin Krüger und Julius Schmidt, Das Verhalten von Theobromin im Organismus des Menschen.

8) Zeitschr. f. physiol. Chemie. 11, 410—16: Georg Salomon, Untersuchungen über die Xanthinkörper des Harns.

9) Zeitschr. f. klin. Med. 1884, Bd. VII. Jubelheft, Th. v. Frerichs gewidmet: G. Salomon, Ueber das Paraxanthin, einen neuen Bestandteil des normalen menschlichen Harns. S. 77. — Virchows Arch. f. path. Anat. 125. 1891. G. Salomon, Ueber ein verbessertes Verfahren zur Unterscheidung der Xanthinkörper im Harn. S. 566.

einer ganz kürzlich erschienenen Mitteilung von Bresler[1]) gelegentlich in der Pflanzenwelt vorkommen.

Um einen Irrtum nach Möglichkeit auszuschließen, haben wir den Versuch bei ausschließlicher Fleischnahrung an einem gesunden Tiere wiederholt. Die 28,7 kg schwere Hündin wurde mit den mehrfach ausgekochten Suppenfleisch- und Bratenresten aus der Krankenhausküche der Charité (Berlin) ernährt und erhielt erst gegen den Schluß der Sammelperiode, als sie anfing, das Futter zurückzuweisen, ab und zu etwas frisches Pferdefleisch. Sie verlor während der Versuchszeit bedeutend an Gewicht, zeigte aber sonst keine auffallenden Störungen der Gesundheit.

Der Harn (25 l) wurde nach dem Verfahren von M. Krüger und G. Salomon[2]) auf Heteroxanthin geprüft. Nach Entfernung der Phosphate wurde in ammoniakalischer Lösung mit Silber gefällt, der Niederschlag in der Wärme mit Salzsäure zerlegt, das Filtrat eingedampft, der Rückstand mehrmals mit absolutem Alkohol versetzt und dieser wiederum verdunstet. Die grobpulverige Masse wurde mit Wasser aufgenommen, filtriert, der ungelöste Rest der Purinbasen in der 15fachen Menge 3,3%iger Natronlauge gelöst und zur Kristallisation stehen gelassen. Es schieden sich im Verlauf von etwa 12 Stunden dunkelgefärbte Kristalle aus, die durch Umkristallisieren aus Wasser unter Zusatz von ein wenig Knochenkohle leicht rein erhalten wurden und unter dem Mikroskop die bekannten Formen, besonders auch die Zwillungsbildungen des Heteroxanthinnatriums zeigten.

Die Analyse ergab folgende Werte:

0,4342 g Substanz verloren bei $2\frac{1}{2}$stündigem Erhitzen im Trockenschrank bei 110° 0,1413 g.

0,1842 g Substanz (getrocknet) ergaben 0,0584 g NaCl.

0,1010 g Substanz ergaben 25,9 ccm N bei 16° und 763 mm.

$C_6H_5N_4O_2Na + 5\ H_2O$. Ber. $H_2O = 32{,}37\%$; Gef. $H_2O = 32{,}52\%$.

$C_6H_5N_4O_2Na$. Ber. $Na = 12{,}23\%$, $N = 29{,}80\%$.
Gef. $Na = 12{,}49\%$, $N = 30{,}00\%$.

Es liegt hier also ein Fall von Methylierung im Tierkörper vor, wie deren zwar in der Literatur schon mehrfach beschrieben worden sind, aber immerhin bemerkenswert sind. Die erste Beobachtung dieser Art hat W. His[3]) bereits vor 17 Jahren veröffentlicht. Er gab Hunden Pyridin

CH
HC CH
HC CH
N

1) Zeitschr. f. physiol. Chemie. 41, H. 6. Harry W. Bresler, Ueber die Bestimmung der Nukleinbasen im Saft von Beta vulgaris.

2) Zeitschr. f. physiol. Chemie. 26, H. 3 u. 4. Martin Krüger und Georg Salomon, Die Alloxurbasen des Harnes. II. Mitt. S. 373.

3) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 22, H. 4 u. 5 (1887). W. His, Ueber das Stoffwechselprodukt des Pyridins.

ein, in der Vermutung, es ähnlich wie das nahe verwandte Benzol oder dessen stickstoffhaltige Abkömmlinge im Harn als Hydroxyverbindung an Schwefelsäure oder Glukuronsäure gebunden wiederzufinden. Statt einer solchen gepaarten Verbindung erhielt er jedoch eine durch Kaliumquecksilberjodid und durch Phosphorwolframsäure fällbare Base, deren salzsaures Salz in alkoholischer Lösung durch Platinchlorid gefällt wurde. Aus der Analyse des in orangeroten Tafeln kristallisierenden Platindoppelsalzes, sowie der des Goldsalzes und dem Verhalten der freien Base ergab sich für letztere die Formel

CH
HC⁄ ⁀ \\CH
HC‖ |CH
\\ //
N
⁄ \\
CH_3 OH

(Pyridylammoniumhydroxyd). Durch Fütterung mit Piperidin (Hexahydropyridin) und Pikolin (Methylpyridin) konnten keine ähnlichen Stoffwechselprodukte erzielt werden.

F. Hofmeister[1]), dem wir die zweite Beobachtung über Methylierung im Tierkörper verdanken, ist an seine Aufgabe von vornherein mit der Vermutung herangetreten, daß er ein methyliertes Umwandlungsprodukt finden würde. — Von Gmelin (1824) rührt die Beobachtung her, daß ein Kaninchen, welches nach Beibringung telluriger Säure verendet war, beim Eröffnen der Bauchhöhle einen eigentümlichen Knoblauchgeruch verriet. Wöhler und seine Schüler bemerkten bei Einnahme von Tellurverbindungen denselben Geruch an der eigenen Atemluft. Wöhler's Schüler Hansen nahm bei Menschen und Hunden ein sehr rasches Auftreten und lange Dauer dieses Geruches wahr und gelangte zu der Meinung, daß er von einer flüchtigen, dem Telluräthyl ähnlichen organischen Tellurverbindung herrühre. Als endlich das Tellurmethyl durch Wöhler selbst dargestellt war, fiel die Aehnlichkeit seines Geruches mit dem nach Tellurgenuß beobachteten sofort auf. Hofmeister hat auf diese Indizien hin mit Erfolg den Versuch gemacht, in der Ausatmungsluft von Tieren, die tellursaures oder tellurigsaures Natrium erhalten hatten, Tellurmethyl auf chemischem Wege nachzuweisen, indem er dieselbe durch Jodjodkaliumlösung leitete. Hierbei wird das dampfförmige Tellurmethyl zurückgehalten und zerlegt. Zum Nachweis des Tellurs wird die Absorptionsflüssigkeit mit Salpetersäure und Salzsäure oxydiert, die Säure verdampft und der Rückstand mit schwefliger Säure reduziert. Die beim Durchtreten des Tellurmethyls entstehende Methylverbindung (wahrscheinlich Jodmethyl) wird durch Alkalisieren der Jodlösung und Erwärmen mit Schwefelnatrium erkannt. Es entsteht dabei das charakteristisch rettigartig riechende Methylsulfid.

1) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 33, H. 2 u. 3 (1894). F. Hofmeister, Ueber Methylierung im Tierkörper.



In ganz ähnlicher Weise wandelt das Tier selenigsaure Salze in Selenmethyl um, das sich durch seinen Geruch nachweisen läßt, aber wegen der bei der hohen Giftigkeit der Selenverbindungen anzuwendenden geringen Gaben nicht durch chemische Mittel aus der Atemluft isoliert werden kann.

F. Hofmeister hat unter Benutzung der höchst empfindlichen Geruchsreaktion untersucht, in welchem Maße die einzelnen Organe an der Methylierung beteiligt sind. Das Natriumtellurit wurde dabei entweder durch die Vene in den Kreislauf gebracht oder den herausgenommenen, grob zerkleinerten Organen in Lösung zugefügt. Die Lungen zeigen die Reaktion sehr stark, das Blut sehr schwach oder gar nicht, die Leber deutlich, der Hoden auffallend stark. Der Geruch nimmt bei ein- bis zweistündigem Aufbewahren in der Brutwärme zu. Auch die Kaltblüter bilden Tellurmethyl. Beim Karpfen ist die Entwickelung in der Hodensubstanz ausserordentlich stark, besonders unter Mitwirkung der Wärme. Ebenso entwickeln endlich die Wirbellosen (z. B. Krebse und Regenwürmer) den Geruch des Tellurmethyls.

Hofmeister gelangt zu dem Schluß, daß „die Abspaltung der Methylgruppe und Anlagerung an andere Atomkomplexe ein im intermediären Stoffwechsel der Tiere überhaupt und namentlich bestimmter Organe, vor allem der Hoden, sehr verbreiteter Vorgang ist“.

Die Bildung des Tellurmethys aus telluriger oder Tellursäure setzt notwendig eine Reduktion voraus. Eine solche erfolgt auch in der Tat und ist an allmählich zunehmender Blaufärbung der Organe zu erkennen; jedoch steht die Intensität der Reduktion ersichtlich in keiner unmittelbaren Beziehung zu der Menge des gebildeten Tellurmethyls. Aus der Zahl der den Methylierungsprozeß störenden oder aufhebenden Eingriffe sind hervorzuheben: Mäßige Erwärmung, Einwirkung destillierten Wassers oder physiologischer Kochsalzlösung, vorübergehende Aenderung der Reaktion.

Der dritte noch bekannte Fall von Methylierung ist von H. Hildebrandt[1]) beobachtet; er betrifft wieder eine zyklische Base, das Thymothinpiperidid, das erst im Tierkörper in eine Methyl-Ammoniumbase verwandelt und dann als Glukuronsäureverbindung ausgeschieden wird.

Unser neuer Fall von Methylierung unterscheidet sich von den früher beschriebenen in bemerkenswerter Weise dadurch, daß die Methylgruppe sich nicht an eine körperfremde Substanz, sondern an ein Produkt des normalen Stoffwechsels anfügt, in ähnlicher Weise etwa, wie es unzweifelhaft bei der Kreatinbildung der Fall ist. Und aus diesem Grunde ist die Methylierung der Purinbasen im Tierkörper einer eingehenden Erforschung nicht unwert. Es existiert unter den Purinbasen des menschlichen und des tierischen Harnes bereits eine, das Epiguanin oder 7-Methylguanin[2]), deren Herkunft sich

1) Arch. f. exp. Pathol. 44, 278.

2) Verhandl. d. physiol. Ges. zu Berlin. Du Bois-Reymonds Arch., physiol. Abt. 1894, S. 553—55. M. Krüger, Ueber zwei neue Basen im Harn von Irrenkranken. — Zeitschr. f. physiol. Chemie. 25, S. 389—94. Martin Krüger und Georg Salomon, Epiguanin.

bisher auf einen höher methylierten Nahrungsbestandteil nicht hat zurückführen lassen. Vielleicht wird die weitere Untersuchung des Hundeharns noch ähnliche Körper zu Tage fördern, vorausgesetzt allerdings, daß genügende Mengen in Arbeit genommen werden.

Ferner wäre das Verhalten von eingegebenen Purinbasen im Körper des Hundes zu prüfen, da es wohl denkbar ist, daß bei erhöhtem Purinbestande auch größere Mengen von Methylverbindungen gebildet werden, bezw. dem Zerfall durch Oxydation entgehen. Dazu käme dann der Versuch, Xanthin durch zerriebene Leber- oder Hodensubstanz zu methylieren. Bei dem Fischhoden, einer an Purinbasen überaus reichen Substanz, wäre vielleicht sogar eine Methylierung ohne künstliche Hinzufügung von Xanthin denkbar.

Aus dem Bereich der Pflanzenbiologie ist durch Gosio's[1]) interessante Untersuchungen ein Vorgang bekannt geworden, der der Methylierung des Tellurs und des Selens beim Tier vollkommen analog ist. Gosio stellte fest, daß gewisse Schimmelpilze („Arsenpilze") Arsenverbindungen unter Bildung gasförmiger, knoblauchartig riechender, arsenhaltiger Produkte zersetzen, die ihren allgemeinen Eigenschaften nach Arsine sein müssen. In besonders hohem Maße besitzt diese Eigenschaft das Penicillium brevicaule. Gosio erklärte durch seinen Fund in befriedigender Weise die schon seit Gmelin gekannte gesundheitsschädliche Wirkung der arsenikhaltigen Tapeten. Er gründete darauf eine „biologische Methode" des Arsennachweises, die im Laufe der nächsten Jahre von den verschiedensten Seiten Anerkennung gefunden hat. Die Natur des flüchtigen Gases ermittelte Biginelli[2]). Er wies nach, daß es sich um Diäthylarsin,

$$AsH(C_2H_5)_2$$

handelt, das er durch Auffangen in Quecksilberchloridlösung als Merkurichloriddoppelverbindung gewinnen konnte. A. Maaßen[3]) zeigte, daß nicht nur die festen Verbindungen des Arsens, sondern auch die des Selens und Tellurs, soweit sie löslich sind, vom Penicillium brevicaule in flüchtige, eigenartig riechende Körper übergeführt werden, daß ferner auch andere Schimmelpilze, darunter solche, die Arsenverbindungen nicht angreifen, die gleiche Fähigkeit bezüglich des Se und Te besitzen. Er fand endlich, daß viele Bakterienarten, wenn auch in beschränkterem Maße, die besprochene Umwandlung selenig- und tellurigsaurer Salze bewerkstelligen. Zur Untersuchung der Pilzgase und ihrer Vergleichung mit der von den Tieren durch den Atem ausgeschiedenen Verbindung bediente er sich der Hofmeisterschen Methode des Durchleitens durch Jod-jodkaliumlösung. Es ergab sich für den tierischen Organismus

1) Rivista d'igiene e sanità pubblica. 1892, p. 201. B. Gosio, Azione di alcune muffe sui composti fissi d'arsenico.

2) Atti R. Accad. dei Lincei. Roma (5), 9, II. p. 210. Rom. Labor. chimico della Sanità pubbl. Zusammensetzung und chemische Konstitution des arsenikhaltigen Gases der Tapeten. I. u. II. Mitt.

3) Arbeiten aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamte. 18, S. 475. A. Maassen, Die biologische Methode Gosios zum Nachweis des Arsens und die Bildung organischer Arsen-, Selen- und Tellurverbindungen durch Schimmelpilze und Bakterien.

eine Bestätigung der Methylsynthese[1]); die Pilzgase dagegen verdankten, wie der unverkennbare Geruch des Selen- und Telluräthyls bewies, ihren Ursprung einer Aethylierung. Wie beim Tier geht neben der Synthese, nicht unbedingt von ihr abhängig, eine Reduktion einher.

Um die von Hofmeister aufgeworfene Frage zu entscheiden, ob die Methylierung (Aethylierung) ein rein chemischer oder ein an das Leben der Zelle geknüpfter Vorgang sei, hat Maaßen[2]) zerriebene tierische Organe und ihren Preßsaft in Bezug auf Methylierungs- und Reduktionsfähigkeit verglichen. Der Preßsaft reduzierte schwach, hatte aber das Methylierungsvermögen eingebüßt. Ein entsprechendes Resultat ergab sich bei der Prüfung des Preßsaftes von Bakterien. Demnach scheint die Alkylierung in der Tat ein vitaler Vorgang zu sein.

An höheren Pflanzen eine Aethylierung nachzuweisen ist Maaßen nicht gelungen[3]). Hingegen existirt für die Methylierung bei solchen ein wohl bekanntes Beispiel:

Schon seit längerer Zeit weiß man, daß die Purinbasen auch im Haushalt der Pflanzen eine Rolle spielen. Durch Schützenbergers[4]) Arbeiten ist zuerst die Aufmerksamkeit auf den Gehalt der Hefe an Xanthinbasen gelenkt worden, später hat sie G. Salomon[5]) bei der Keimung höherer Pflanzen (in Malzkeimen, Lupinenkeimlingen), ferner bei jungen Lupinenpflänzchen und in einigen offizinellen Pflanzenextrakten nachgewiesen. E. Schulze und Barbieri[6]) fanden ebenfalls Purinbasen in keimenden Lupinen, E. Schulze und Bosshard[7]) in Ahorn- und Platanensprossen, jungen Gräsern, Rotklee- und Wickenpflanzen. A. Baginsky[8]) isolierte Purinbasen aus Tee, Kossel[9]) aus Lykopodiumstaub, Senfsamen und Weizenkleie, E. v. Lippmann[10]) aus der Rübenzuckermelasse.

---

1) Anm. bei der Korrektur: Im soeben erschienenen Heft des Archivs für exp. Pathol. 51, S. 343 (1904) berichtet Julius Pohl, daß Thioharnstoff $CS(NH_2)_2$ im Leibe des Hundes, der Katze und des Kaninchens zur Bildung eines Alkylsulfids, das vielleicht Aethylsulfid ist, Anlaß gibt. Demnach ist gleich seinen homologen Elementen im natürlichen System, dem Selen und Tellur, auch der Schwefel zur Alkylsynthese im Organismus befähigt, wenn er in organischer Bindung eingeführt wird. Bemerkenswert ist, daß Alkylierung nie am C-Atom beobachtet ist, sondern stets am N oder an den Elementen der Schwefelgruppe.

2) l. c. S. 488.

3) l. c. S. 484.

4) Bulletin de la soc. chim. de Paris. II. 21, No. 5. P. Schutzenberger, Recherches sur la levure de bière.

5) Verhandl. d. physiol. Ges. zu Berlin 1880—81. No. 3 (12. Novbr. 1880). Sitzb. d. Botan. Vereins d. Prov. Brandenburg. 22 (26. Novbr. 1880). G. Salomon, Bildung von Xanthinkörpern bei der pflanzlichen Keimung.

6) Journ. f. prakt. Chemie. 27, S. 337—62. E. Schulze und J. Barbieri, Ueber Phenylamidopropionsäure, Amidovaleriansäure und einige andere stickstoffhaltige Bestandteile der Keimlinge von Lupinus luteus.

7) Zeitschr. f. physiol. Chemie. 9, S. 420—44. E. Schulze und A. Boßhard, Zur Kenntnis des Vorkommens von Allantoïn, Asparagin, Hypoxanthin und Guanin in den Pflanzen.

8) Zeitschr. f. physiol. Chemie. 8, S. 395—403. A. Baginsky, Ueber das Vorkommen von Xanthin, Guanin und Hypoxanthin.

9) Zeitschr. f. physiol. Chemie. 5, S. 267—71. A. Kossel, Ueber die Verbreitung des Hypoxanthins im Tier- und Pflanzenreich.

10) Ber. d. chem. Ges. 29, 2645—54. Ed. O. v. Lippmann, Ueber stickstoffhaltige Bestandteile aus Rübensäften.

Viel länger als die Purinbasen selbst sind Kaffein (1. 3. 7.-Trimethylxanthin) und Theobromin (3. 7.-Dimethylxanthin) als Bestandteile einiger weniger Pflanzen bekannt. Einen nahe verwandten Körper, das Theophyllin (1. 3-Dimethylxanthin), hat Kossel in den Teeblättern entdeckt. Zu diesen wichtigen Beispielen der Methylsynthese des Xanthins hat in jüngster Zeit Harry W. Bresler[1]) noch eines hinzugefügt: Er fand Heteroxanthin in dem Saft junger, noch wachsender Exemplare von Beta vulgaris.

Diese vier Synthesen repräsentieren die „normale" Methylierung in der Pflanzenwelt gegenüber der durch toxische Reize angeregten, von der oben die Rede gewesen ist. Vielleicht ist ihre Verbreitung bei den Pflanzen eine größere, als man bisher angenommen hat.

Man kann die Frage aufwerfen, ob nicht überhaupt das Heteroxanthin des Hundeharns in letzter Linie aus dem Pflanzenreich stamme und als schwer zersetzlicher Rest durch den Körper der Pflanzenfresser hindurch geschleppt sei. Dieser Annahme steht der Umstand entgegen, daß im Fleischextrakt (der Versuchshund hatte ja nur Fleisch erhalten) bis jetzt Kaffein, Theobromin, Theophyllin, Paraxanthin und Heteroxanthin nie nachgewiesen werden konnten. Allerdings ist die Zusammensetzung des käuflichen Fleischextraktes keineswegs eine so konstante, daß man eine Wiederholung der bisher vorliegenden Prüfungen auf Paraxanthin und Heteroxanthin als überflüssig bezeichnen dürfte. Aber im Rindfleischextrakt wenigstens möchte die Anwesenheit der letztgenannten Basen kaum wahrscheinlich sein. Aus 60 l höchst konzentrierten Kuhharnes konnten sie nicht isoliert werden[2]). Daraus muß geschlossen werden, daß die Tiere aus ihrer Nahrung entweder keine Methylxanthine entnehmen oder daß sie sie ohne Rest in ihren Geweben wieder zerstören. Ein beträchtlicher Teil der Purinbasen mußte übrigens in dem Versuch durch das energische Auskochen aus dem Futter extrahiert sein. Bezüglich des Pferdefleisches, das der Versuchshund während des letzten Abschnitts der Sammelperiode ab und zu erhalten hat, müßten allerdings besondere Untersuchungen angestellt werden.

---

1) l. c.

2) Virchows Arch. f. pathol. Anat. Bd. 125 (1891). S. 554—66. G. Salomon, Ueber ein verbessertes Verfahren zur Unterscheidung der Xanthinkörper im Harn.

VI.

Kann durch die Krankroin-Therapie der Carcinome die Zeit für die Operation derselben versäumt werden?

Von

Albert Adamkiewicz,

Wien.

Wenn Darwin in seiner „Abstammung des Menschen" der Meinung Ausdruck gibt, daß von allen Unterschieden zwischen den Menschen und den (niederen) Tieren das „moralische Gefühl" oder das „Gewissen" weitaus das bedeutungsvollste sei, so kann dieser seiner Ansicht doch nur unter der Voraussetzung zugestimmt werden, daß nicht das abstrakte „moralische Gefühl" allein gemeint sei, sondern auch die „konkrete Tat", die aus diesem Gefühle fließe und dieses Gefühl zur Triebfeder einer bewußten moralischen Handlung mache.

Denn „moralische Gefühle" haben zweifellos auch Tiere, — beispielsweise Hunde, deren Anhänglichkeit, Treue und deren dem Menschen nicht immer eigene Unfähigkeit, gerade diejenigen zu verraten oder gegen sie zu konspirieren, welche ihnen Gutes erwiesen haben, hierfür ganz untrügliche Beweise liefern.

Aber Tiere können höchstens moralisch empfinden. Moralisch handeln kann nur der Mensch, — und nicht etwa der Mensch im allgemeinen, sondern nur vereinzelte und hoch ragende Repräsentanten dieser Gattung — solche, welche als „Ebenbilder Gottes" bezeichnet zu werden — wirklich verdienen.

Für die moralische Handlung sind zwei Dinge charakteristisch: 1. daß sie das Gute will und 2. daß sie selbstlos ist.

Handlungen, welche das Gute wollen und selbstlos sind, dienen nicht den Sonderinteressen der handelnden Person, sondern dem Wohle der der handelnden Person selbst ferner stehenden Menschen, — also der Allgemeinheit und folglich der Menschheit überhaupt.

Die moralische Handlung des Einzelnen ist demnach in letzter Instanz der Menschheit Schutz. Und so kann die Menschheit ihren Sieg im Kampf um's Dasein und ihre Herrschaft über ihre sie an physischer Kraft weit überragenden Nebengeschöpfe nur der

moralischen, allerdings gleichzeitig von der Intelligenz geleiteten, Handlung Einzelner zu danken haben.

Obgleich nun alle Menschen des durch die moralische Tat Einzelner errungenen Sieges und der durch ihn gewonnenen Weltherrschaft teilhaftig werden, so kommt doch dem einzelnen Individuum auf dem durch diesen Sieg und diese Herrschaft geschaffenen Niveau nicht Sieg und Herrschaft, sondern nur seine Existenz zum Bewußtsein. — Und diese deshalb, weil sie in jedem Augenblick von Gefahren bedroht ist und weil sie jederzeit verteidigt werden muß gegen innere und äußere Feinde.

Daher kämpft denn auch der Mensch, auf welchem Niveau er sich auch befindet, immer von neuem den Kampf um's Dasein — und ebenso ernst als bitter. — Und dieser Kampf wird niemals aufhören, so lange es Menschen geben wird, die an dem ihnen von der Natur geschenkten Gut des Lebens hängen.

Nun ist des Lebens größter Feind die Krankheit.

Die selbstlose Bekämpfung der Krankheit muß daher auch die größte moralische Tat sein. — Und diese Tat sollte umsomehr Ansehn und Achtung verdienen, je größer ihre Selbstlosigkeit und je hartnäckiger die Krankheit ist, gegen welche sie jene in's Feld führt.

Seit sechzehn Jahren genießt die Welt das seltsame Schauspiel eines solchen nicht nur mit Selbstverleugnung, sondern auch gegen eine seit Menschengedenken als unnahbar gehaltene Krankheit, den Krebs, geführten Kampfes, dem nicht nur das Maß der Anerkennung mutwillig vorenthalten wird, welches jeder ehrlichen Arbeit zukommt, sondern der mit um so verwerflicheren Mitteln erschwert und gehemmt wird, je größer und unzweifelhafter die Erfolge sind, mit denen er den unglücklichsten aller Menschen tatsächlich hilft.

Es kann hieraus nichts anderes gefolgert werden, als daß die Welt, die doch nicht so naiv ist, sich der Wahrheit jahrelang zu entziehen, schwach genug sein muß, die Auswüchse einer sich Geltung erschleichenden Immoralität zu ertragen, die ihr Sonderinteresse nicht nur straflos vor der Oeffentlichkeit verfolgt, sondern die sich nicht einmal scheut, auf Kosten des Allgemeinwohls ihrem Egoismus zu dienen.

Aber die Natur will nicht, daß die Gesetze verhöhnt werden, die sie selbst geschaffen hat und auf denen ihr eigener Bestand ruht.

Wenn menschliche Verirrung Grenzen erreicht, welche die Menschheit selbst bedrohen, dann rührt diese Gefahr — das lehrt die Geschichte aller Zeiten — die Herzen der Menschen und erweckt in ihnen, wofür sie im Getriebe des Lebens abgestumpft worden sind oder was sie ganz verloren haben, das Gerechtigkeitsgefühl. — Und dieses Gefühl hat nicht nur die Eigentümlichkeit, den Stumpfsinn zu erleuchten und Apathie in Tatkraft zu verwandeln, sondern sie erwirbt auch die Macht, wenn sie in ihrer sittlichen Entrüstung sich ihrer ganzen Kraft bewußt wird, das Unrecht zu richten und die Schuldigen zu bestrafen, die sich erkühnt haben, mit ihrer unreinen Hand an das Heiligtum Menschheit zu tasten.

Stark sein ist aber nicht die Sache derer, welche die Moral nicht lieben. —

Schwache in Gefahr bringen, Unglücklichen die Rettung verwehren, das bringen sie fertig. — Aber Gefahren entgegengehen, welche sie gegen sich selbst heraufbeschworen haben, — das ist nicht nach ihrem Geschmack. Und deshalb lenken sie ein, wenn sich die Zeichen mehren, die sie selbst bedrohen!

Einer jener Biedermänner, welche gegen meine Bestrebungen, den Krebskranken zu helfen, konspirieren, hält den Augenblick für gekommen, den Prinzipien seiner Sippe untreu zu werden und auf dem neutralen Boden — der „Gartenlaube“ — eine Lanze für meine Sache zu brechen.

Aber mehr dem Zwange folgend, als dem eigenen Triebe, möchte er jenem nicht zu viel und diesem nicht zu wenig gewähren. — Und so empfiehlt er denn meine Methode, jedoch nicht ohne gleichzeitig warnend die Stimme zu erheben, daß man durch sie „nicht die Zeit für die Operation versäume“. —

Da von der großen Fülle von Anschuldigungen, mit welchen man meine Methode der Krebsbehandlung noch vor nicht langer Zeit zu erdrücken gehofft hat, nur noch diese schüchterne Warnung als letzte Säule entschwundener Pracht zurückgeblieben ist, und da sie bei Unerfahrenen den Schein erwecken könnte, als ob sie aufrichtig gemeint sei, so will ich nicht ermangeln, an der Hand von Tatsachen zu beweisen, daß auch sie es nicht nur nicht verdient, ernst genommen zu werden, sondern, wie die ganze Tätigkeit meiner Gegnerschaft, den Kranken, die sie „warnen“, mehr Schaden, als Nutzen zu bringen geeignet ist. —

Zur Entscheidung der Frage, ob durch die Kankroinbehandlung „die Zeit für die Operation versäumt“ werde, wie das neue Schlagwort heißt, das sich immer einstellt, wenn die Begriffe fehlen, sind nur solche Fälle geeignet, in welchen das Karzinom und sein Vegetationsgebiet klar zutage treten und keine Zweifel in der Deutung der Phänomene zulassen. —

Solche Verhältnisse sind nur bei Krebsen äußerer Organe gegeben. Und ich wähle zur Entscheidung der angeregten Frage die Karzinome der weiblichen Brustdrüse noch besonders deshalb, weil diese Karzinome nicht nur überhaupt eine scharfe Kontrolle zulassen, sondern weil gerade sie den Gegenstand leider nur zu häufiger operativer Eingriffe bilden. —

Gerade das letztere ist der Grund, weshalb sich unter der sehr erheblichen Zahl von Karzinomen der weiblichen Brustdrüse, die ich bis jetzt nach meiner Methode zu behandeln Gelegenheit gehabt habe, überhaupt nur drei Fälle primären Karzinoms befinden. Alle anderen waren Rezidive nach operativer Entfernung primär erkrankter Brustdrüsen. — Aber aus dem Verlauf eben dieser drei Fälle werden sich die Schlüsse bezüglich der uns hier speziell interessierenden Frage des gegenseitigen Verhältnisses von Kankroin und Messer um so leichter ergeben, als sich dieselben in vollständiger Uebereinstimmung mit Tatsachen befinden, welche ich bereits im Jahre 1890 und zwar an

meinem ersten mit Kankroin behandelten Kranken festgestellt habe. und die ich deshalb am Schluß der hier zu besprechenden Fälle noch einmal kurz rekapitalieren werde. —

Einer dieser Fälle ist bereits vor mehreren Jahren von mir veröffentlicht worden[1]).

1. Fall. Es handelte sich um eine 38jährige Dame, die, als ich sie am 5. Juni 1898 zum ersten Mal sah, in ihrer rechten Brustdrüse dicht über der Papille und unmittelbar unter der gesunden Haut eine 4 cm breite und halb so hohe und tiefe, sehr harte, kantige und etwa würfelförmig gestaltete Geschwulst trug. In der rechten Achselhöhle war eine Metastase von der Größe und der Gestalt einer Mandel zu fühlen. Beides hatte sich seit einem Jahre langsam entwickelt. Die Operation war verweigert und meine Behandlung gewünscht und am 5. Juni 1898 begonnen worden. —

Schon im Verlauf der ersten acht Tage verschwand der Knoten in der rechten Achselhöhle bis auf einen kleinen Rest.

Dann wurde der Knoten in der Brustdrüse kleiner, verlor seine Kanten, rundete sich ab, erweichte und floß aus.

Nach sechswöchentlicher Kankroinbehandlung war der Knoten verschwunden und hatte eine an Form und Größe ihm vollkommen entsprechende Höhle zurückgelassen. Es hatte sich also dank dem Kankroin der bereits allgemein gewordene Krebsprozeß in eine lokale Krankheit verwandelt.

Mein Rat, die Höhle durch Umschneiden und Vernähen ihrer in frische Wunden verwandelten Wände zum Heilen zu bringen und damit auch die lokal gewordene Krankheit zu beseitigen, wurde nicht befolgt. Infolgedessen gewannen die in den Wänden der Höhle noch zurückgebliebenen Krebs- (kokzidien-) Keime Zeit, zu wachsen und diese Wände wieder in Karzinom zu verwandeln. Das Karzinom umgab die Höhle ringförmig und wuchs langsam aber beständig zentrifugal fort. — Im März 1899 war man endlich genötigt, durch operative Entfernung der ganzen Brustdrüse das zu erreichen, was neun Monate früher die einfache Umschneidung und Schließung einer kaum 5 cm weiten Höhle geleistet hätte, — die Kranke von den Resten des durch das Kankroin lokal gewordenen Krebsprozesses zu befreien und dadurch zu heilen.

Denn daß die Kranke nach Entfernung dieser Reste wirklich geheilt und folglich durch das Kankroin von der Karzinominfektion bis auf diese Reste tatsächlich befreit worden war, das beweist der Umstand unwiderleglich, daß sie von Rezidiven bis zu ihrem Tode verschont geblieben und erst 2 Jahre später nicht an Karzinom, sondern bezeichnenderweise an den Folgen eines Abortes gestorben ist.

II. Fall. Vikomtesse de M., Laibach, 41 Jahre, bemerkte im September 1902 über der Papille der rechten Brustdrüse ein erbsengrosses Knötchen. Es schmerzte nicht und wurde deshalb auch weiter nicht beachtet. — Im Oktober stellten sich Schmerzen ein.

---

1) Die Heilung des Krebses. Wien 1903, Braumüller. S. 124.

Dann begann das Knötchen auf einmal zu wachsen. Als ich die Kranke am 27. Februar 1903 sah, fand ich über der rechten Papille und im Zusammenhang mit derselben einen pfirsichgroßen, steinharten, unregelmässig gestalteten Tumor, der die obere Hälfte der Papille bereits nach innen gezogen hatte. Diese lag daher mit ihrem oberen Rande unter der die Papille umgebenden Haut in einer Falte derselben versteckt. Sonst war die Haut der kranken Brustdrüse nirgends verändert. Ueber der Mitte des rechten Schlüsselbeines saß eine bohnengroße Metastase.

Nach der zweiten Kankroininjektion war letztere verschwunden. So konnte trotz des blühenden Aussehens der Kranken füglich an der Natur ihrer Krankheit kein Zweifel obwalten.

Mit der Behandlung des Tumors selbst hatte ich weniger Glück. Das hatte aber auch seine besondere Bewandtnis. Von dem heißen Wunsche beseelt, sich ihre Form zu erhalten, verwarf die Kranke die Operation mit „absoluter Entschiedenheit“, um aber doch gegenüber den Ratschlägen „guter Freunde“ auf die Dauer nicht unempfindlich zu bleiben, die sie warnten, „nicht die Zeit für die Operation zu versäumen“. Im Hin- und Herschwanken zwischen Wunsch und Furcht erlitt die Behandlung Störungen, denen ich es zuschreiben möchte, daß, wenn der Krebs auch nicht, wie die Metastase zum Verschwinden gebracht worden ist, doch auch nicht wuchs, sondern weicher wurde und sich bezüglich seiner Größe auf konstanter Höhe hielt.

Da wollte es das Unglück, daß die Kranke dem Rat ihrer „guten Freunde“ doch unterlag und sich 9 Monate nach Beginn der Kankroinkur ohne mein Wissen operieren ließ.

Trotz der durch die Operation in Aussicht gestellten Heilung ist die Kranke, die nun nicht mehr injiziert wurde, an Rezidiven erkrankt und in derselben Zeit an diesen gestorben, in welcher die Kankroin-Injektionen dem Fortschreiten des Krebses Einhalt getan hätten.“ —

Nach meinen Erfahrungen treten die ersten Rezidive zwischen zwei und acht, die meisten vier Monate nach den selbst frühesten Operationen auf. Die späteren Rezidive folgen sich aus natürlichen Gründen in immer kürzeren Intervallen.

Daraus ergibt sich mit Evidenz, daß, wenn die Vikomtesse de M. im Februar 1904 statt injiziert zu werden, operiert worden wäre, sie im Oktober 1903 wahrscheinlich nicht nur schon der zweiten Operation hätte unterworfen werden müssen, sondern auch, dass diese Operation bereits aussichtslos gewesen wäre, da die in der Supraclaviculargrube inzwischen vermehrten Metastasen ihrer Lage wegen operativ überhaupt nicht hätten entfernt werden können.

Die späteren Schicksale der Kranken beweisen demnach mit voller Klarheit, daß die selbst mit vielen Störungen in diesem Fall ausgeführten Injektionen, indem sie die Kranke vor der Operation bewahrten, nicht nur nichts versäumt, sondern im Gegenteil der Verbreitung des Krebses und ihren traurigen Folgen einen Damm entgegengesetzt und so das Leben der Kranken um ihre Dauer verlängert haben. —

III. Fall. Frau O. aus Pitesci (Rumänien), 45 Jahre alt, bemerkte im Februar 1903, nachdem sie bohrende Schmerzen in der linken Brustdrüse gefühlt hatte, eine faustgroße Geschwulst in derselben, die sich schnell vergrößerte und die man bereits im August für inoperabel erklärte, zumal die linke Achselhöhle von Metastasen angefüllt war.

Bei der Untersuchung der Kranken am 29. November 1903 fand ich die linke Brustdrüse erheblich größer, als die rechte und in ihrer Substanz eine handtellergroße, die Mitte der vergrößerten Drüse einnehmende, knorpelharte, elliptisch gestaltete Masse. Sie maß in der Quere 10 cm und in der Höhe 8 cm, war bei Druck sehr schmerzhaft und zerrte durch ihre Schwere derart an der kranken Brustdrüse, daß die Patientin häufig die horizontale Lage aufsuchen mußte, um die zumal beim Stehen und Gehen zunehmende Zerrung der Drüse und die dadurch vermehrten Schmerzen zu lindern. Haselnuß- bis pflaumengroße Tumoren saßen in der linken Achselhöhle und verursachten heftige Schmerzen im ganzen linken Arm.

Während dreiwöchentlicher Behandlung mit Kankroin verschwanden zunächst alle Knoten aus der Achsel und mit ihnen die Schmerzen aus dem Arm. Die Geschwulst in der Brustdrüse sank auf etwa ein Drittel ihres ursprünglichen Umfangs. — Und alle Zerrungen und durch sie verursachten Schmerzen hörten derart auf, daß die Kranke selbst beim Stehen und Gehen nicht mehr die geringsten Beschwerden fühlte. Ich sandte sie nach Hause und ließ dort die Injektionen nach bestimmtem Modus fortsetzen. Im Februar 1904 kam die Kranke jedoch wieder zu mir. Der Tumor war stationär, die Kranke von Metastasen freigeblieben. — Eine neue Serie von Injektionen brachte eine neuerliche Verkleinerung des Tumors zu Wege. Und ich gab Ordre, daß, falls das Injizieren der Kranken lästig fallen sollte, man zur operativen Entfernung des Tumorrestes schreiten könnte, da der Krebs durch die Kankroin-Behandlung in eine vollkommen lokale Krankheit verwandelt worden war.

Auch in diesem Fall ist durch die Injektionen nicht nur die Zeit für die Operation nicht „versäumt“, sondern im Gegenteil das im August 1903 als „inoperabel“ erklärte Karzinom in ein operables verwandelt worden.

4. Fall. Bevor ich aus den eben beschriebenen drei Fällen von Karzinom der Brustdrüse diejenigen Schlüsse ziehe, welche sich aus denselben bezüglich des Verhältnisses von Kankroin und Messer ergeben, will ich hier einen Fall noch kurz rekapitulieren, an welchem ich im Jahre 1890 die ersten Versuche mit Kankroin angestellt habe[1]) und der durch die damals an ihm gemachten Beobachtungen für die hier erörterte Frage wieder aktuell geworden ist.

Es handelte sich um einen Arbeiter von 68 Jahren, der an einem Krebs der Unterlippe litt und dessen Hals und Nacken mit neun Metastasen von Bohnen- bis Pflaumengröße übersät waren.

---

1) Adamkiewicz, Untersuchungen über den Krebs. Wien 1893, Braumüller. S. 62ff.

Eine mehrmonatliche Behandlung des Kranken mit Kankroin brachte auch hier zunächst sämtliche Metastasen zum Verschwinden. — Das steinharte Karzinom der Unterlippe dagegen verwandelte sich, indem es die nekrotischen Krebszellen ausschied, in ein weiches, durchfurchtes und zerklüftetes Gewebe, das nicht heilen wollte. — Erst nachdem der ganze vom Krebs zwar befreite, aber wegen seiner Zerklüftung nicht heilende Herd herausgeschnitten und vernäht worden war, kam auch er zur Heilung und mit ihm der Kranke selbst, der dann vom Krebs gänzlich befreit, sich noch mehrere Jahre seines Lebens erfreute.

Was vorstehende Fälle bezüglich des Verhältnisses von Kankroin zur Operation lehren, springt direkt in die Augen.

Das Kankroin, das mit dem Blutstrom den ganzen Körper durchdringt, wirkt zwar auf den primären Herd und die Metastasen der Karzinome zu gleicher Zeit ein, entwickelt aber seinen heilenden Einfluß auf den Krebs in zentripetaler Richtung, weil die Metastasen als spätere, also jüngere und deshalb auch weniger entwickelte Krebsbildungen seiner Wirkung leichter unterliegen, als die primäre, also älteste und folglich am weitesten fortgeschrittene Ablagerung des Parasiten.

Das Kankroin heilt aus diesem Grunde zuerst die Metastasen und erst dann den primären Herd.

Das Kankroin desinfiziert demnach den kranken Körper von der Krebsinfektion und eliminiert aus dem primären Herd die Krebselemente. Da jene Desinfektion aus dem angeführten Grunde im Prinzip leichter, schneller und vollständiger vor sich geht, als diese Eliminierung, so kann man in der Wirkung des Kankroin zwei Phasen unterscheiden. Die erste Phase umfaßt den Prozeß der Reinigung des kranken Körpers von der Allgemeininfektion und dadurch Verwandlung des Allgemeinleidens in das lokale Leiden des primären reagierenden Herdes. Und die zweite umfaßt den Prozeß des Ausheilens des primären Krebses.

So wunderbar schnell in manchen Fällen die erste Phase abläuft, so langsam und zuweilen endlos kann sich die zweite hinziehen, nicht so sehr der Schwierigkeit wegen, die die Abtötung der Karzinomzellen selbst im primären Herd findet, als vielmehr wegen der Hindernisse, die sich dem vom Karzinom zwar befreiten, aber durch das Minierwerk desselben zerklüfteten Gewebe des primären Herdes beim Verheilen entgegenstellen.

Dieser nicht nur spezifischen, sondern gleichzeitig auch gewaltigen Wirkung des Kankroins gegenüber beschränkt sich die des Messers auf die ebenso elementare, als primitive mechanische Entfernung des dem Operateur sichtbaren und zugänglichen Teiles des primären Herdes. Die Allgemeininfektion aber läßt das Messer dem Kranken zurück. Und wagt es sich doch an die sekundären Herde, beispielsweise die der Achselhöhle, so ist es bekannt, wie unvollkommen, ja geradezu unheilvoll es wirkt, da es mit dem kranken

zugleich auch gesundes Gewebe zerstört und nicht, wie das Kankroin, nur Krankes vernichtet.

Es geht hieraus hervor, daß von einem Kompetenzkonflikt zwischen Kankroin und Messer beim Krebs im wissenschaftlichen Sinn überhaupt keine Rede sein kann und daß, da nur das Kankroin wirklich „heilt“, das Messer dagegen nur lokal „zerstört“, resp. „entfernt“, Kankroin und Messer einander überhaupt gar nicht ausschließen können, sondern unter gewissen Umständen nur einander ergänzen.

Es ist deshalb vollkommen verfehlt, wenn die Vertreter wissenschaftlich sein wollender medizinischer Organe von einem Kompetenzkonflikt zwischen Kankroin und Messer sprechen, — und unverantwortlich, wenn sie diesen fehlerhaften Gedanken unter gleichzeitiger Unterdrückung der Wahrheit in die ebenso kritiklose, als ängstliche und von jedem Schlagwort leicht fortgerissene Menge tragen.

Wissenschaftlich haben Kankroin und Messer nichts mit einander zu schaffen.

Weil aber das Kankroin den Krebs in eine lokale, doch langsam heilende Affektion verwandelt, das Messer aber eine solche Affektion durch den elementaren Prozeß der mechanischen Beseitigung schnell zum Heilen bringen kann; so ergibt sich hieraus vollkommen klar und deutlich, daß durch die Kankroinbehandlung der Karzinome die Zeit für die Operation nicht nur nicht versäumt werden kann, sondern daß das Kankroin für die bei der Krebsaffektion ganz und gar ungeeignete Operation unter gewissen Umständen erst den Boden schafft, auf welchem das gegen den Krebs meist nur zum Nachteil des Kranken verwendete Messer überhaupt erst eine für den Kranken nützliche Verwendung findet.

Und weil das um so vollkommener geschieht, je mehr Zeit das Kankroin hat, in geeigneten Fällen sein Werk zu fördern, so trifft gerade das Gegenteil von dem zu, was das schlecht informierte und falsch informierende Schlagwort ausspricht.

Denn durch die Kankroinbehandlung der Karzinome wird nicht die Zeit für die Operation „versäumt“, sondern umgekehrt die Zeit für solche Operationen gewonnen, welche dem Kranken nicht mehr schaden, sondern nur noch Nutzen bringen können.

VII.

Die Verbindung von Indol und Phenol mit Schwefel- und Glykuronsäuren im Harne.

(Aus dem medizinisch-chemischen Laboratorium, Tufts Universität, Boston, Vereinigte Staaten von Nordamerika.)

Von

A. E. Austin.

Es ist schon lange bekannt, daß aromatische Substanzen, wie Phenol, Indol, Skatol etc. sich mit Schwefelsäure verbinden und die sogenannten Aether-Sulfate des Harns bilden; dieser Prozeß kann sich bis zu einem solchen Grade ausdehnen, daß wenn Phenol in großen Quantitäten genommen wird, die ganze Schwefelsäure als gebundenes Sulfat bis zur absoluten Ausschließung des fixen oder vorgebildeten Sulfates sein kann. Erfahrungsgemäß hat sich gezeigt, daß Chloral, Kampfer, Borneol etc. sich mit Glykuronsäure verbinden und einen reduzierenden Körper von links drehender Polarisation, im Fall von Chloralgenuß z. B. die sogenannte Urochloralsäure, bilden. Es war Mester (Zeitschr. f. Physiolog. Chemie, 12, 142) vorbehalten, darauf hinzuweisen, daß eingeführtes Skatol sich mit dieser Säure verbinden kann, und desgleichen Mayer und Neuberg (Zeitschr. physiolog. Chemie, 29, 271) den absoluten Beweis zu erbringen, daß Phenol und Indol oder Skatol sich mit derselben auch im normalen menschlichen Harn paaren.

Porcher und Hervieux (Zeitschr. f. physiolog. Chemie, 39, 147) behaupten, daß sich Indol im Harn der Pflanzenfresser (z. B. beim Pferd) mit dieser Säure nicht verbindet, weil man kein Indol in der Bleifällung finden konnte, welche Glykuronsäure und jene Substanz enthalten muß, mit welcher sie verbunden sein kann. Jedermann, der sich mit Harnanalysen beschäftigt, hat die Erfahrung gemacht, daß man häufig einer Substanz begegnet, welche Kupferoxyd sehr langsam reduziert und nach 4—5 Minuten eine gelbliche oder gelblich-grüne Fällung bildet, sogar wenn die Eprouvette (Reagenzglas) mit dem Inhalt der Fehlingschen Lösung und dem Harn, einfach in kochendes Wasser getaucht wird, linksdrehend ist, und überdies eine Indikanreaktion gibt. Naturgemäß erachtet man die beiden Tatsachen — wenigstens teilweise — als voneinander abhängig, und daraus ergeben sich folgerichtig zwei Fragen: Warum verbindet sich nicht

das ganze Indol mit der Schwefelsäure, oder ist es völlig verbraucht, bis zur Ausschließung des vorgebildeten Sulfates? Ist die Glykuronsäure eine Folge mangelhafter Oxydation, wie Mayer behauptet, oder ist sie auf die Tatsache zurückzuführen, daß sie von dem Indol festgehalten wird und an der Oxydation gehemmt wird? In welchem Verhältnis binden sich Phenol und Indol oder Skatol mit den zwei Säuren, wenn die Schwefelsäure nicht völlig verbraucht ist? Nach Porcher's uud Hervieux's oben angeführter Behauptung sind Indol und vermutlich Phenol mit Schwefelsäure verbunden, durch Bleisubazetat nicht ausfällbar, alle Glykuronate hingegen ausfällbar. Dies gibt uns ein Mittel, die eine Gruppe von der anderen zu trennen. — Um festzustellen, ob diese Methode verläßlich ist, wurde folgendes Experiment ausgeführt:

Fall 1. Urinmenge 1685 ccm, zeigt langsame Reduktion von Fehlingschen und Nylanderschen Reagentien; eine große Menge Indikan, keine polariskope Drehkraft. 1000 ccm wurden mit einer gleichen Menge starker Bleisubazetatlösung (25 %) und wenigen Tropfen Ammoniak gefällt. Die in dieser Weise erzeugte reichliche Fällung wurde zweimal durch Uebergießen mit destilliertem Wasser gewaschen und das Filtrat und Waschwasser aufbewahrt. Die Bleifällung wurde in einem Liter destillierten Wassers suspendiert, das Blei durch Schwefelwasserstoff entfernt und das Ganze auf 185 ccm eingedampft, wodurch natürlich das Gas gänzlich entfernt wurde. Diese Lösung gab nun eine polariskope Ablesung von + 0,05 % (200 mm Tubus). Das Ganze wurde dann auf 50 ccm Flüssigkeit konzentriert und durch einstündiges Kochen mit 1proz. Schwefelsäure in einer, in kochendes Wasser eingestellten, geschlossenen Steinflasche zersetzt. Die Lösung wurde dann dreimal mit Aether ausgeschüttelt und mit Natriumkarbonat neutralisiert, worauf man ihre Drehkraft als Dextrose + 0,4 % fand; sie gab sowohl die Phlorogluzin- als auch Orzinreaktion. und daraus wurden 0,0084 g Hydrazinverbindung gewonnen, welcher in heißem Wasser und absolutem Alkohol unlöslich war. Die Menge der letzteren war zu klein, um ihre Polarisationskraft bestimmen zu können. Der Aetherextrakt wurde dann mit einem gleichen Volumen 5proz. Aetznatronlauge, entsprechend der Methode Salkowski's (Praktikum der physiologischen und pathologischen Chemie, S. 220) ausgeschüttelt und die alkalische Flüssigkeit abgetrennt, mit Schwefelsäure angesäuert, hierauf mit Natriumkarbonat alkalisch gemacht, destilliert und das Destillat mit Bromwasser gefällt. Man ließ den Aether freiwillig verdunsten, indem man die Lösung in einem Becherglase über Schwefelsäure im Vakuum trocknete, worauf man die trockene Substanz wog. In einem Liter Urin wurden 0,022 g Indoxyl (C_8H_8NO) gefunden, aus welchem man vergleichsweise eine Indigoblauwenge ($C_{10}H_{10}N_2O_2$) von 0,021 berechnet. In 24 Stunden würde sich die Menge auf 0,0358 g vermehren. 0,0062 g Tribrom-Phenol waren äquivalent 0,0018 g Phenol oder 0,003 g in 24 Stunden. Aus der polariskopen Ablesung, berechnet auf Glykuronsäure, ergeben sich 1,50 g dieser Säure, d. i. viel mehr, als sich überhaupt mit der gefundenen Menge von Indol und Phenol verbinden kann.

Daraus ergibt sich, daß keine ätherschwefelsauren Salze von dem Bleisubazetat gefällt wurden. In dem Filtrat und Waschwasser der Fällung konnte, nachdem diese vom Blei abgeschieden war, keine Glykuronsäure gefunden werden.

Fall II. Hier war die Menge des Harns 980 ccm und hatte eine Drehkraft von — 0,2 %. Er enthielt eine große Indikanmenge und zeigte unter dem Mikroskop eine große Anzahl von Calcium-Oxalat-Kristallen. Er wurde wie vorher gefällt, die Lösung der Fällung auf 50 ccm eingedampft; diese reduzierte langsam die Fehling'sche Lösung, einen grünlich gelben Niederschlag bildend, gab eine auffallend starke Phlorogluzinreaktion, zeigte + 0,2 Polarisation und nachdem sie mit Schwefelsäure gekocht und mit Aether geschüttelt war, zeigte sie eine Drehkraft von + 0,4 %, die Orzinreaktion, und 45,5 ccm mit Phenylhydrazin behandelt, (0,0668 g) gaben 0,0194 g Hydrazinverbindung, unlöslich in heißem Wasser und absolutem Alkohol, welche sich als Glykuronsäurederirat erwies. Die ätherische Lösung, wie vorher behandelt und verdampft, gab Indoxyl in einer Menge von 0,127 g. An Phenol war nur eine Spur vorhanden. Hier erhält man wieder aus der polariskopen Ablesung annähernd 0,50 g Glykuronsäure zu 0,127 g Indoxyl, oder wieder viel mehr als für die Bindung des ersteren nötig ist; hieraus müssen wir schließen, daß kein indoxylschwefelsaures Salz in der Bleifällung vorhanden gewesen kein konnte. Das Filtrat der Bleifällung zeigte, von Blei befreit, keine Glykuronsäure.

Fall III. Aus der Harnsekretion zweier Tage, deren Menge 1355 ccm betrug (670 + 685), wurden 1085 ccm mit Bleisubazetat in der gewöhnlichen Weise behandelt und die entstandene Lösung auf 100 ccm eingedampft. Sie hatte nun eine Drehkraft von + 0,2 %, eine Reduktionskraft gleich 0,23 %, berechnet als Dextrose. Sie zeigte nach dem Zersetzen keine Zunahme in der Drehkraft, sondern gab beide Tollensschen Reaktionen für Glykuronsäure. 85 ccm dieser Lösung gaben 0,046 g Hydrazinverbindung. Der gesamte Urin enthielt 0,0602 g oder 0,077 g Indoxyl während zweier Tage. Aus der polariskopen Ablesung kann man die Glykuronsäure auf ungefähr 0,52 g (P. Mayer und Neuberg, Zeitschrift für physiologische Chemie 29,256) für den genommenen Urin oder 0,649 g für 2 Tage schätzen, d. h. wie oben auf eine viel größere Menge, als von dem gefundenen Indoxyl gesättigt werden konnte. Es wurde kein Phenol gefunden und der einzige Schluß, welcher aus der dreifachen Konstatierung dieses Ergebnisses gezogen werden kann, ist, daß irgend eine andere Substanz mit der Säure verbunden ist, welche sich nicht ermitteln ließ.

Ein Liter Harn von den 1100 ccm, von demselben Patienten am nächsten Tage ausgeschieden, wurde in dergleichen Weise behandelt, mit der einzigen Ausnahme, daß das Filtrat und Waschwasser der Bleifällung von dem Metall getrennt, auf 500 ccm eingedampft und mit einer gleichen Menge Barytwasser behandelt wurde, um die fixen Sulfate auszufällen. Nachdem es gut abgeklärt war, wurde es filtriert und 500 ccm des klaren Filtrats genommen. Dann fügte man 50 ccm verdünnte Salzsäure hinzu, kochte das Ganze zuerst mit

einem aufrechten Liebigschen Kühler und destillierte dann am absteigenden so lange, bis alles Indoxyl vertrieben war. Dieses Destillat wurde wie vorher zur Trennung des Indols und Phenols behandelt und beide abgemessen. Die Fällung des aus dem Aethersulfat entstehenden $BaSO_4$ wurde getrocknet, in einem Schmelztiegel zur Rotglut erhitzt und gewogen. Aus dem gefundenen Baryumsulfate wurde die als Aethersulphat vorhandene Schwefelsäure berechnet.

Die suspendierte Bleifällung auf 110 cm eingeengt gab + 0,1 % Polarisation und 0,41 % nach Fehling'scher Probe. Zersetzt zeigte sie eine Ablesung von + 0,2 und 0,080 g Indoxyl (0,088 während 24 Stunden), aber keine bestimmbare Menge Phenol. Die Glykuronsäure belief sich auf 0,572 g (0,629 in 24 Stunden). Das Filtrat hatte einen Gehalt von 0,165 g Indoxyl, man konnte jedoch kein Phenol entdecken. Die Aetherschwefelsäure in Form von Sulfat war 0,249 g. Da sich diese Menge Indoxyl theoretisch mit bloß 0,120 g Glykuronsäure verbinden kann, müssen andere aromatische Körper vorhanden sein, welche der Ermittelung entgehen. Da die vorgebildeten Sulfate, wie durch die Fällung mit Barytwasser in der Kälte gezeigt wurde, in anscheinend normaler Menge vorhanden waren, ist es klar, daß nicht die ganze Säure von dem Indoxyl aufgebraucht war, bevor sie sich mit Glykuronsäure zu verbinden begann. Das Verhältnis der mit Glykuronsäure verbundenen Menge zu jener mit Schwefelsäure verbundenen ist ungefähr 1 zu 2.

Fälle IV und V. In zwei anderen Fällen, wo der Harn langsame Reduktion, eine linke Drehkraft von 0,1 %, auffallende Indikanreaktion (Stockvis) und eine schwache Phlorogluzinreaktion zeigte, wurden von den Harnmengen eines ganzen Tages, in der Menge von 1570 ccm und 1850 ccm, ein Quantum von 1570 ccm des einen und 1600 ccm des anderen, mit Blei gefällt. Die weiteren Manipulationen waren gleich den vorigen, mit der Ausnahme, dass eine quantitative Feststellung der vorgebildeten Sulfate, nach der in Salkowskis Praktikum gegebenen Methode gemacht wurde, um mich positiv zu versichern, daß Schwefelsäure in größeren Mengen vorhanden war, als notwendigerweise für das Indoxyl erforderlich war. Ferner wurden noch vier Harne, von Patienten, welche an verschiedenartigem Typhus litten und der fünfte, von einem schwer Leberleidenden untersucht. Ich erhielt dieselben aus dem „Massachusetts General Hospital", welchem ich für die Gefälligkeit zu Dank verpflichtet bin. Alle diese Harne zeigten auffallende, wenn auch langsame Reduktion, hatten leichte linke Drehkraft und gaben die Phlorogluzinreaktion. Bei den zwei letzten Harnen wurden einige Aenderungen in der Methode vorgenommen. Wegen der Schwierigkeit, das Indoxyl nach dem Zersetzen mit verdünnter Salzsäure aus den Aethersulfaten auszuziehen, wurde das Filtrat und Waschwasser aus dem Aetherbariumsulfat mit Aether sofort, ohne vorherige Destillation, ausgeschüttelt, während wegen der beharrlichen teilweisen Zersetzung des Indoxyl-Glykuronates während der Konzentration der großen Flüssigkeitsmenge die Einengung später in einer Vakuumpfanne bei einer Temperatur von nicht über 50° C. und einem Vakuum von 700—720 mm ausgeführt wurde.

Man bemühte sich auch das Blei vermittelst Schwefelsäure zu entfernen, aber dies erwies sich nicht als eine Verbesserung der früheren Methode durch Schwefelwasserstoff. — Fromm und Clemens (Zeitschr. f. physiolog. Chemie. Bd. 40. S. 255) kamen zu demselben Schlusse, daß nämlich die verdünnte Schwefelsäure nicht nur die Entfernung des Bleis, sondern auch das Zersetzen des Glykuronates bewirkt. Sie behaupten auch, daß die geringe Menge der verdünnten Salzsäure in dem Bleisubazetat, als Unreinheit durch die verdünnte Schwefelsäure freigemacht, auch zur Zersetzung des Glykuronates genügt. Möglicherweise sind meine eigenen Fehlversuche, bei denen die Zersetzung durch konzentrierte Säure ausblieb, auf dieselben Ursachen zurückzuführen. Um diese Schwierigkeit zu überwinden, schlagen sie auf derselben Seite die Benutzung von Bariumsulfid vor. Dieser Rat kam jedoch für mich zu spät, um mich seiner zu bedienen. Wenn er anwendbar ist, wird die Ausführung erleichtert sein, da ja, wie P. Mayer ausgeführt hat, der Wechsel von einer linken zu einer rechten Drehkraft nach dem Zersetzen sehr stark beweisend für das Vorhandensein eines Glykuronates ist. — Man fand auch — in Uebereinstimmung mit Neuberg und Mayer —, daß wenn Bleisubazetat dem Harn zu ein Zehntel seines Volumens beigefügt wurde, hierdurch die ganzen Glykuronate gefällt wurden, in dieser Weise die Anwendung der enormen Quantitäten Bleisalz vermeidend, das notwendig war, wenn bis zur Ausfällung von dem Reagenz hinzugefügt wurde. (Vergl. Mayer u. Neuberg, l. c.).

Um die Ergebnisse dieser Experimente möglichst abzukürzen, werden sie in umstehender Tabelle aufgestellt, wonach wir eine Besprechung der sich daraus ergebenden Tatsachen folgen lassen.

Die Glykuronsäuremengen sind nur annähernde, da ich mit gewöhnlichem Phenylhydrazin keine ausreichenden Osazonmengen isolieren konnte, und als ich eine fand, welche in heißem Wasser und Alkohol unlöslich war, löste sie sich weder in heißem Eisessig noch in Neubergs alkoholischer Pyridinlösung (Ber. d. deutsch. chemischen Gesellschaft Bd. 32, S. 3384), auch nicht nach Monaten bei gelegentlichem Schütteln. Das viel besser geeignete Bromphenylhydrazin[1]) konnte ich in Merks Filiale in New York nicht erhalten. Daher wurde es aus der polariskopen Ablesung einer bestimmten Lösung der bleifreien Fällung die Glykuronsäure berechnet, was geschehen kann, da, wie ja Mayer betont, Skatoxyl, Indol und Phenol optisch inaktive Körper sind.

Letzteres geschah durch die in Hoppe-Seylers Handbuch gegebene Formel unter Polarisation, wobei der Prozentsatz der Glykuronsäure aus der polariskopen Ablesung (Schmidt und Haensch) durch Anwendung des Faktors 2,6, d. i. $\frac{\text{50,33 Dextrose (Durchschnitt)}}{\text{19,25 Glykuronsäure}}$ gefunden werden kann, mit welchem der Prozentsatz multipliziert werden mußte, wenn der 200 mm-Tubus benutzt wird (Hoppe-Seylers Handbuch 1902 S. 32). Wo Indoxyl erwähnt ist, ist auch Skatoxyl eingeschlossen, da kein Versuch gemacht wurde, beide Körper von einander zu trennen.

1) C. Neuberg, Ber. d. dtsch. chem. Ges. 32 S. 2395 (1899).

	Urin menge[1]) ccm	Indoxyl mit Glykuronsäure g	Glykuronsäure g	Indoxyl mit Schwefelsäure g	Aetherschwefelsäure g	Vorgebildete Schwefelsäure g	Hydrazinverbindung g	Anmerkung
1.	1000	0,080	0,572	0,165	0,249	nicht berechnet	0,1579	Verdauungsstörungen (mild)
2.	1570	0,040	0,520	0,087	0,736	0,2451	0.046	Selbstvergiftung
3.	1,600	0,0734	1,794	0,0626	0,1359	0,0479	0,1883	Selbstvergiftung
4.	1940	0,0342	0,598	0,0582	0,4998	2,4352	0,0272	Typhus (Milchdiät) Temp. 39,4
5.	800	0,0568	1,118	0,0364	0,707	2,0759	0,0253	Typhus (Milchdiät) Temp. 39,4
6.	1475	0,078	1,429	0,0684	0,2657	1,7892	—	Typhusrückfal
7.	2440	0,058	3,588	0,0772	0,3023	1,8985	—	Typhusrückfall Temp. 39,5
8.	1556	0,0629	2,394	0,0771	0,273	1,441	—	Leberkrebs

Einige dieser Harne waren Gesamtmengen von 2—3 Tagen. Es ist jedoch kein Versuch gemacht worden, deren tägliche Absonderung festzustellen. Es war wahrnehmbar, daß Phenol weder mit Schwefel- noch mit Glykuronsäure in wägbaren Quantitäten verbunden worden war. Das sollte uns nicht überraschen, da nach Mester (l. c.) der Harn nach dem Zusatz von Skatol und Indol eine größere Reduktionskraft hat, während die Phenol-Glykuronsäure nach Külz (Pflügers Archiv 30, 485), gar kein Reduktionsvermögen besitzt und alle gebrauchten Harne, wie oben erwähnt, eine wohl schwache, jedoch bestimmte Reduktionskraft hatten. Die Linien in dem Spektrum des amylalkoholischen Extraktes der Orzin- und Phlorogluzinreaktionen für die Glykuronsäure, von E. Salkowski für Pentose so ausführlich beschrieben, konnte ich nicht finden, trotzdem die Probe sonst vollkommen typisch verlief. Entweder war die Lösung zum Durchsehen zu dunkel, oder sie war, wenn sie mit Alkohol genügend verdünnt wurde, um transparent zu sein, zu schwach, um die Linien zu zeigen. Diese müssen ein starkes Beweismittel für die Genauigkeit der Reaktion sein, denn viele Lösungen geben eine Spur von Rötung, welche keine von diesen Kohlenhydraten und Laktose enthalten. Wir bemerken auch, daß immer ein Ueberschuss von Schwefelsäure vorhanden ist, so daß die Verbindung von Indol mit Glykuronsäure nicht auf einen Mangel dieser Säure zurückgeführt werden kann. Man kann jedoch sehen, daß, wenn die bisher gegebenen Mengen als eine normale Ausscheidung von Indoxyl richtig sind, hier eine große Steigerung vorhanden sein muß, und diese Verbindung mit Glykuronsäure als vermittelndes Produkt der Oxydation bildet eine viel schwieriger ver-

1) Ergebnis der oben angeführten Untersuchungen.

brennbare Substanz. Ich glaube nicht, daß wir ohne weiteres berechtigt sind, zu sagen, daß dieser Vorgang in irgend einer Weise auf ein Versagen des Oxydationsvermögens zurückzuführen ist; er ist vielmehr der größeren Verwandtschaft jener aromatischen Produkte zur Glykuronsäure zuzuschreiben, daß sie ebenso, wie es bei Kampher oder Chloral der Fall ist, durch diese Kohlenhydratsäure, soweit diese verfügbar ist, ebenso wie durch Schwefelsäure gesättigt werden. Aus diesen Resultaten ist ersichtlich, daß die ganze zu Gebote stehende Glykuronsäure aufgebraucht ist, bevor die Verbindung mit Schwefelsäure stattfindet. Wenn man bei Zunahme der Glykuronsäuremenge durch Sättigung des menschlichen Organismus mit Dextrose, wie Paul Mayer vorschlägt, das ganze Indol und andere aromatische Körper aus der Schwefelsäurefraktion ausziehen könnte, würde diese größere Verwandtschaft besser festgestellt werden. Indessen wurde gezeigt, daß eine Zunahme der aromatischen Produkte nicht nach Belieben Glykuronsäure aus der Zirkulation ausscheiden und vor fernerer Verbrennung schützen kann.

Laut Uebersicht der angegebenen Ziffern variiert das Verhältnis so sehr, daß es noch von vielen anderen Umständen als von der bloßen Proportion einer Säure zu anderen abhängen muß, während wir finden, daß das Indoxyl, verbunden mit der Schwefelsäure gewöhnlich in größerer Menge vorhanden ist. — Wenn Mayer im Rechte ist, dann würde in Fall IV mit einer Temperatur von 39,4^{0} und iu Fall VII mit einer Temperatur von 39,5^{0}, bei einer Milchdiät eine große Menge von Glykuronsäure zur Verfügung dieser Patienten haben, da es ja wohlbekannt ist, daß Personen, welche an Fieber leiden, eine begrenzte Zuckeroxydierungskraft besitzen. Wir finden aber nicht, daß das Indoxyl-Glykuronat sich auf Kosten des Indoxylsulfates vermehrt; in der Tat ist eher das Gegenteil der Fall. Man fand auch, daß, wenn das Indoxyl nicht gänzlich aus der Lösung entfernt wurde, bevor der Versuch, das Phenol durch Bromwasser auszuscheiden, gemacht war, dann noch die indigobildende Substanz mit dem Reagens eine Trübung gab, welche sehr leicht irreführt. Dasselbe Resultat konnte mit einem reinen Präparat von Indol, bezogen von Merk, erhalten werden.

Aus den Resultaten ergibt sich weiter mit ziemlicher Gewißheit, daß, wenn ein Harn eine große Menge Indikan enthält, er auch gebundene Glykuronsäure enthalten muß. Weshalb von der ganzen Dextrose, wenn sie, wie bis jetzt angenommen, bei ihrem Umwandlungsprozeß in Kohlendioxyd dieses Stadium der Oxydation durchmacht, nicht mehr gebunden wird, unterliegt noch der Untersuchung.

Die Verbindung von Phenol und analog von Indol mit Schwefelsäure soll nach Meinung einiger Autoren in der Leber stattfinden. Man kann annehmen, daß diese Verbindung derselben Körper mit Glykuronsäure in demselben Organ mit nur solcher Dextrose, welche dort oxydiert wird, vor sich geht, indem sie den weitaus größeren Teil in den Muskeln und anderen Teilen des Körpers verbrennen läßt, um schließlich in ihr Endprodukt: CO_2 umgewandelt zu werden. Es kann der Beobachtung nicht entgangen sein, daß diese Säure viel

häufiger bei der sogenannten milden Glykosurie gefunden wird, d. h. einem Zustand, welcher auf mangelhafter Verwandlung von Dextrose in Glykogen beruht, als beim wirklichen, schweren Diabetes, welcher fast ausschließlich Dextrose absondert.

Diese Tatsache scheint noch vollkommen bestätigt durch Salkowkis (Virchows Archiv, 147) Entdeckung einer Oxydase in der Leber, während Bials Behauptung des Vorkommens von Glukuronsäure in der Galle und in den Fäzes, das hierfür sprechen könnte, von Paul Mayer widerlegt ist. — Um den Wert dieser Unregelmäßigkeit des Metabolismus genauer feststellen zu können, muß es uns möglich sein, diese Säure besser von der Dextrose zu trennen, wenn beide vorhanden sind, und jede abzuschätzen, sodaß wir in der Lage sind, zu sagen, daß von einer bestimmten Menge Zucker soviel als solcher ausgeschieden und so viel als solcher teilweise oxydiert wurde. Dieses Verhältnis zwischen zeitweise oxydierter und gänzlich unoxydierter Dextrose in einem gesunden Individuum würde die Basis für ein weiteres Studium pathologischer Bedingungen sein, und könnte uns zeigen, daß Glykuron- wie Schwefelsäure in einer anderen Form, als in Verbindung mit einem anderen aromatischen Körper, abgeschätzt werden kann. Dies würde auch die Möglichkeit der immer bestehenden Voraussetzung ausschließen, daß ihr Vorhandensein von der Existenz eines solchen aromatischen Körpers abhängt und nicht von unzureichender Oxydation. Mayers (Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 47, H. 1—3, 1902) Experimente in dieser Richtung scheinen nicht absolut beweiskräftig zu sein, und ich bin jetzt mit der Wiederholung vieler seiner Versuche an Hunden beschäftigt, hoffend, daß die Resultate eindeutig sein werden.

Zum Schlusse will ich noch die Gelegenhsit wahrnehmen, meinem Assistenten, Herrn Dr. Barron, für seine Hilfe bei den vielen mühsamen Aetherextraktionen, welche die Untersuchungen mit sich brachten, meinen besten Dank auszusprechen.

VIII.

Ueber Purinbasen-Ausscheidung.

Von

Richard Benjamin,

Berlin.

Die Bedeutung der nacheinander Xanthinbasen, Alloxurbasen und schließlich — nach dem Vorgange Fischers — Purinbasen benannten Körper ist im Laufe der Jahre ganz verschiedenartig eingeschätzt worden.

Wie ihr Name, so wechselte auch die angebliche pathognomonische Bedeutung; ähnlich, wie die Harnsäure, sollte auch ein Vermehrt- oder Vermindertsein dieser Körper im Harn bezeichnend sein für die eine oder andere Krankheit, ja sogar mit den Geisteskrankheiten wurden sie in Verbindung gebracht, was aber von Richardson (1) zurückgewiesen wurde. Kurz, es wurden auf die gewonnenen Resultate ganze Theorien aufgebaut, während die Basen von andern Forschern wiederum als „quantité negligeable" aufgefaßt wurden. Sicherlich nicht in letzter Linie waren es die Methoden ihrer Bestimmung im Urin, die ein Hemmnis in der weiteren Erforschung derselben im normalen menschlichen, im tierischen Harn, sowie in Krankheiten bildeten.

Entweder waren dieselben zwar einfach, aber unzureichend, wie die Krüger-Wulffsche Methode der Alloxurkörperbestimmung, wie die Arbeiten von Laquer (2), Zülzer (3), His (4) Weintraud (5), Malfatti (6) ergaben, oder exakt, aber dann wieder kompliziert und sehr zeitraubend, wie die von Salkowski und die von Taylor (7). Huppert (8) hat nachgewiesen, daß die Krüger-Wulffsche Methode zu hohe Werte ergibt, dann wurde dies in unzweifelhafter Weise von Flatow und Reitzenstein (9) dargetan. Dieselben vergleichen in dankenswerter Weise jene Methode mit der von Salkowski (10), welche als Entgegnung auf die Camererschen (11, 12) Arbeiten publiziert worden war.

Bei der Salkowskischen Methode der Alloxurbasenbestimmung wurde zunächst die Phosphorsäure mittels Magnesiamischung ausgefällt, dann Harnsäure und Xanthinbasen als Silberverbindung gefällt und chlorfrei gewaschen. Der im Wasser suspendierte Niederschlag

wurde alsdann mit H_2S zersetzt; die vom Schwefelsilber abfiltrierte Lösung wurde zur Trockne gedampft, und aus dem Rückstande wurden die Xanthinbasen mit verdünnter Schwefelsäure ausgezogen. In dem Schwefelsäureextrakt wurden die Basen wiederum durch Silbernitrat gefällt, der Niederschlag völlig ausgewaschen, verascht, der Tiegelinhalt in Salpetersäure gelöst und das Silber nach Volhard durch Filtrieren mit Rhodanammonium bestimmt.

Kurz nach dem Erscheinen der Salkowskischen Arbeit war ich im Jahre 1898 in S.'s Laboratorium längere Zeit damit beschäftigt, die Methode an einer Reihe von Harnen auszuführen, eine Vereinfachung derselben auf verschiedene Art zu versuchen und schließlich an einigen pathologischen Urinen der Gerhardtschen Klinik, der ich damals angehörte, mittels derselben die Alloxurbasenbestimmungen zu machen. Die Arbeit blieb dann liegen, weil ich vorhatte, dieselbe durch weitere Untersuchungen zu vervollständigen; durch äußere Gründe, insbesondere durch anderweitige Arbeiten in der Gerhardtschen Klinik, kam ich aber davon ab, bis ich jetzt auf die damaligen Versuche zurückgriff, deren Veröffentlichung, wenn sie auch schon mehrere Jahre zurückliegen, doch bei dieser Gelegenheit ein kleines Zeichen der Dankbarkeit und Verehrung für den hochgeschätzten Lehrer bilden soll.

Nunmehr gehe ich zur Schilderung der Versuche selbst über, die zunächst an einigen beliebigen Harnen genau so ausgeführt wurden, wie es Salkowski (10) in seiner Arbeit vorschreibt. Für die von S. genauer detaillierte Berechnung der Alloxurbasen, die aus der Quantität des gefundenen Silber unter Zugrundelegung eines berechneten Faktors geschieht, schicke ich noch voraus, daß die benutzte Filtrierlösung von Rhodanammonium sich so verhielt:

9,3 Rhodanlös. = 10 Silberlös.
1 ccm Rhodanlös. = 1,9851 mg Silber.
1 Silber = 0,7381 Alloxurbas.
1 Rhodanlös. = 1,465 Alloxurbas.

1. Bestimmung.

600 ccm Harn. Spez. Gew. 1015.
Mischharn. 200 Magnesiamischung.
Filtrat 700. 6 ccm Silbernitrat.

Bei der Titration verbraucht 11,2 Rhodanlösung = 18,752 Alloxurbasen.

2. Bestimmung.

600 ccm Harn. Spez. Gew. 1017.
Mischharn. 200 Magnesiamischung.
Filtrat 700. 6 ccm Silbernitrat.

Bei der Titration verbraucht 19,3 Rhodanlösung = 31,936 Alloxurbasen.

3. Bestimmung.

600 ccm Harn. Spez. Gew. 1016.
Mischharn. 200 Magnesiamischung.
Filtrat 700. 6 ccm Silbernitrat.

Bei der Titration verbraucht 19,6 Rhodanlösung = 32,962 Alloxurbasen.

Nun wurden, um zu sehen, welche Genauigkeit sich bei den Versuchen erreichen läßt, 2 Parallelbestimmungen angestellt, welche in Anbetracht der Kompliziertheit des Verfahrens eine ähnlich erträgliche Uebereinstimmung ergaben, wie die von Salkowski (S. 297) geschilderten.

4. Versuch.

2 Bestimmungen, in gleicher Weise ausgeführt.
Je 500 ccm Harn. Sez. Gew. 1018.
200 Magnesiamischung. Filtrat 600.
6 ccm Silbernitrat.

Vor der 2. Silberfällung die Lösungen vereint, auf 110 ccm gebracht, davon je 500 ccm genommen.

a) Bei der Titration verbraucht 26,3 Rhodanlösung = 44,946 Alloxurbasen.
b) Bei der Titration verbraucht 26,6 Rhodanlösung = 45,459 Alloxurbasen.

5. Versuch.

2 Bestimmungen, in gleicher Weise ausgeführt.
Je 600 Harn. Mischharn. Spez. Gew. 1016.
Beide: Silberbestimmung.

Vor der 2. Silberfällung die Lösungen vereinigt, auf 110 ccm gebracht, davon je 50 ccm zur Bestimmung.

a) Bei der Titration verbraucht 18,5 Rhodanlösung = 30,91 Alloxurbasen.
b) Bei der Titration verbraucht 19,1 Rhodanlösung = 31,937 Alloxurbasen.

Bei der Bestimmung der Alloxurbasen im Harn war bis jetzt die Quantität der Alloxurbasen aus der Quantität des gefundenen Silbers berechnet unter Zugrundelegung eines berechneten Faktors. Statt dieses berechneten Faktors sollte ein solcher empirisch ermittelt werden.

Hierzu sollten 2 Verfahren erprobt werden:

Verfahren A.

Aus einer Quantität Harn, z. B. 500 ccm wird die Lösung hergestellt, welche zur Fällung der Alloxurbasen mit Silber erforderlich ist. Diese wird in zwei gleiche Teile geteilt: die eine Hälfte wird, wie gewöhnlich, verarbeitet, das Silber bestimmt, die zweite gleichfalls mit Silber bestimmt, durch H_2S zersetzt, das Filtrat mit Magnesia auf dem Wasserbad zur Trockne gedampft, dann der N nach Kjeldahl bestimmt.

Verfahren B.

Der Silberniederschlag, welcher aus den Silberverbindungen der Alloxurbasen besteht, wird mit H_2S zersetzt, abfiltriert. Das Ag_2S wird quantitativ bestimmt, das Filtrat wird mit Magnesia zur Trockne gedampft, N darin bestimmt.

Dieses letztere Verfahren schließt sich an eine Arbeit von Taylor (7) an, welcher in dem Alloxurbasen-Silberniederschlag nicht das Silber bestimmt, sondern jenen durch H_2S zersetzt und das eingedampfte Filtrat einer Kjeldahl-Bestimmung unterwirft.
Versuch 6—11 wurde nach Verfahren A angestellt.

6. Versuch.

2 Bestimmungen.
Je 500 ccm Harn. Spez. Gew. 1017. Mischharn.
200 Magnesiamischung. Filtrat 600 ccm.

Vor der 2. Silberfällung die Lösungen vereint, auf 110 ccm aufgefüllt, davon wurden je 50 ccm genommen. In beiden Hälften wurde mit Silbernitrat gefällt, hierauf:

a) in gewöhnlicher Weise das Filter verascht und das Silber bestimmt;
b) der Silberniederschlag durch H_2S zersetzt, das Filtrat mit Magnesia auf dem Wasserbad zur Trockne gedampft, dann der N nach Kjeldahl bestimmt.

a) Bei der Titration verbraucht 24,9 Rhodanlös. = 49,429 mg Silber.
b) N-Bestimmung: 0,0098 N.

7. Versuch.

Mischharn. Spez. Gew. 1020.
Je 500 Harn. 200 ccm Magnesiamischung.
Vom Filtrat 600 ccm.

a) Silberbestimmung.
Bei der Titration wurden verbraucht 3,8 Rhodanlösung = 7,543 mg Silber.
b) N-Bestimmung.
Titration mit $^1/_4$ Normalnatronlauge.
Verbraucht: 4,98 = 0,00747 g N.

8. Versuch.

Harn wie bei Versuch 7 (ders. Harn).
Je 600 ccm Harn. 200 ccm Magnesiamischung.
Vom Filtrat 700 ccm.

a) Silberbestimmung.
Bei der Titration verbraucht 3,2 Rhodanlösung = 6,352 mg Silber.
b) N-Bestimmung.
Titration mit $^1/_4$ Normalnatronlauge.
Verbraucht: 4,27 = 0,00642 g N.

9. Versuch.

Je 600 ccm Harn. 1020 spez. Gew., eigener Urin.
2 Bestimmungen.
a) Silberbestimmung.

Bei der Titration verbraucht 7,0 Rhodanlösung = 13,896 mg Silber.

b) N-Bestimmung ergibt: 0,0117 g N.

10. Versuch.

Je 600 ccm Harn. Spez. Gew. 1023. Mischharn.

2 Bestimmungen.

a) Silberbestimmung.

Bei der Titration verbraucht 4,9 Rhodanlösung = 9,727 mg Silber.

b) N-Bestimmung ergibt: 0,066 g N.

11. Versuch.

Je 600 ccm Harn. Spez. Gew. 1026. Mischharn.

2 Bestimmungen.

a) Silberbestimmung.

Bei der Titration verbraucht 14,1 Rhodanlösung = 27,989 mg Silber.

b) N-Bestimmung ergibt 0,0142 g N.

Es wurde nunmehr festgestellt, ob denn das Wasser, sowie die in Frage kommenden Reagentien stickstoffrei seien; dazu dienten die nächsten Bestimmungen.

12. Blinde Versuche.

a) 50 ccm Wasser.

Wie gewöhnlich behandelt (mit Magnesia zur Trockne gedampft. — N-Bestimmung).

b) Bestimmung mit Magnes. ust.

c) „ „ Oxalsäure.

d) „ „ Natronlauge.

Sämtlich O N.

Die nächsten Versuche wurden angestellt mit einer ziemlich konzentrierten Xanthinbasenlösung, die Herr Geheimrat Salkowski vorrätig hatte und mir freundlichst zur Verfügung stellte.

Versuch 13—16 wurden in der Weise angestellt, daß in 10 ccm der Lösung, welche auf 100 ccm aufgefüllt wurden, das Silber bestimmt wurde, während 10 ccm der genuinen Lösung mit Magn. ust. zur Trockne (in Versuch 16 2 mal hinter einander) gedampft und dann der N nach Kjeldahl bestimmt wurde.

13. Versuch.

10 ccm der oben bezeichneten Xanthinbasenlösung auf 100 ccm aufgefüllt. 6 ccm Silberlösung.

a) Silberbestimmung.

Bei der Titration verbraucht 36,7 Rhodanlösung = 72,853 mg Silber.

b) N-Bestimmung.

10 ccm der genuinen Lösung, mit Magnes. zur Trockne gedampft, ergibt 0,0272 g N.

14. Versuch.

10 ccm derselben Xanthinbasenlösung, auf 100 ccm aufgefüllt.

a) Silberbestimmung.
Bei der Titration verbraucht 37,8 Rhodanlösung = 74,937 mg Silber.

b) N-Bestimmung ergibt 0,0251 g N.

15. Versuch.

10 ccm derselben Xanthinbasenlösung.

a) Silberbestimmung.
Bei der Titration verbraucht 34,2 Rhodanlösung = 67,890 mg Silber.

b) N-Bestimmung ergibt 0,030 g N.

16. Versuch.

Ebenso. 10 ccm derselben Lösung.

a) Silberbestimmung.
Bei der Titration verbraucht 34,3 Rhodanlösung = 68,089 mg Silber.

b) N-Bestimmung,
2 mal mit Magnesia zur Trockne gedampft, ergibt 0,0151 g N.

17. Versuch.

Ebenso. 10 ccm derselben Xanthinbasenlösung.

a) Silberbestimmung.
Bei der Titration verbraucht 22,8 Rhodanlösung = 45,660 mg Silber.

b) N-Bestimmung,
1 mal zur Trockne gedampft, ergibt 0,0299 g N.

Versuch 18 und 19 werden nach dem oben als Verfahren B bezeichneten Methode angestellt.

18. Bestimmung.

10 ccm der nämlichen Xanthinbasenlösung auf 100 ccm aufgefüllt, gefällt mit 10 ccm $AgNO_3$, filtriert, der Niederschlag ausgewaschen, in ein Bechergläschen gespritzt, mit H_2S zersetzt, filtriert.

a) Filter + Niederschlag verascht, das Silber bestimmt.
Bei der Titration verbraucht 18,4 Rhodanlösung = 36,526 mg Silber.

b) Filtrat + Waschwasser zur Trockne mit Magnesia gedampft, dann der N bestimmt, ergibt 0,0242 g N.

19. Bestimmung.

Ebenso wie der vorige Versuch. Dieselbe Xanthinbasenlösung.

a) Silberbestimmung.
Bei der Titration verbraucht 18,5 Rhodanlösung = 36,724 mg Silber.

b) N-Bestimmung, ergibt 0,0248 g N.

Ebenso wie der vorige Versuch. Dieselbe Xanthinbasenlösung.

a) Silberbestimmung.

Bei der Titration verbraucht 18,5 Rhodanlösung = [illegible]24[illegible] mg Silber.

b) N-Bestimmung ergibt = 0,0248 g N.

Die Versuche 13—19, welche mit einer bestimmten vorrätigen Xanthinbasenlösung angestellt wurden, lieferten hinsichtlich der Silberbestimmung, soweit sie nach Verfahren A (Versuch 13—18) angestellt waren, ein im ganzen übereinstimmendes, ebenso die nach Verfahren B (Versuch 18 u. 19) wieder gleiches Resultat, während die N-Bestimmungen bei sämtlichen Versuchen in Einklang sind, trotzdem in den einen Fällen N im Filtrat nach der 2. Silberfällung, in den anderen nach Zersetzung mit H_2S bestimmt wurde.

20. Versuch.

Eine Reihe von alten Filtern, welche Herr Geh.-Rat Salkowski von früheren Bestimmungen hatte, wurden zur Herstellung der Xanthinbasenlösung verarbeitet.

a) 10 ccm auf 100 aufgefüllt, mit Silber gefällt, filtriert, gewaschen, verascht.

Bei der Titration verbraucht 14,0 Rhodanlösung = 27,791 mg Silber.

b) 10 ccm der genuinen Lösung, mit Magnesia usta zur Trockne gedampft, ergibt 0,0088 g N.

21. Versuch.

Xanthinbasenlösung (aus 7 Litern Harn dargestellt); von derselben wurden 10 ccm benutzt, diese auf 100 ccm aufgefüllt, mit Silber gefällt, filtriert, gewaschen, verascht.

a) Silberbestimmung.

Bei der Titration verbraucht 7,8 Rhodanlösung = 15,484 mg Silber.

b) N-Bestimmung mit 10 ccm der genuinen Lösung, mit Magnesia usta (2mal) zur Trockne gedampft, ergibt 0,00093 g N.

22. Versuch.

Bestimmung wie die vorige, mit derselben Xanthinbasenlösung.

a) Silberbsetimmung.

Bei der Titration verbraucht 7,9 Rhodanlösung = 15,682 mg Silber.

b) Mit Magnesia usta zur Trockne gedampft (2mal); N-Bestimmung, aber dann nur in Wasser destilliert, mit 5 Tropfen HCl, hierauf Destillat zur Trockne gedampft, mit wenig Wasser aufgenommen, nochmals zur Trockne gedampft, in Kölbchen gebracht, titriert.

Bei der Titration verbraucht 22,3 : $^1/_4$ Normalnatronlauge = 0,0669 g N.

23. Versuch (Verf. A.)

Von derselben Xanthinbasenlösung werden 10 ccm auf 100 ccm aufgefüllt, mit Silber gefällt, filtriert, Filtrat aufgewaschen, Niederschlag mit Salzsäure angesäuert, mit Schwefelswasserstoff zersetzt, filtriert, Niederschlag + Filter verascht.

a) Silberbestimmung.
   Bei der Titration verbraucht 7,3 Rhodanlösung = 14,491 mg Silber.
b) Filtriert mit Magnesia zur Trockne gedampft, dann mit Wasser aufgenommen, mit Magnesia zur Trockne gedampft. N-Bestimmung ergibt 0,005025 g N.

24. Versuch.

10 ccm derselben Xanthinbasenlösung, wie in der vorgenannten Bestimmung.

a) Silberbetimmung.
   Bei der Titration verbraucht 6,2 Rhodanlösung = 12,298 mg Silber.
b) N-Bestimmung.
   10 ccm der genuinen Lösung mit Magnesia usta zur Trockne gedampft; verbraucht 35,4 : $^1/_4$ Normal-NaOH = 0,1062 g N.

Nach den Bestimmungen an normalen Harnen und an vorrätigen Alloxurbasenlösungen, bei denen es es nicht gelungen ist, anstatt des berechneten Faktors einen empirischen zu ermitteln, ging ich dazu über, eine Reihe von pathologischen Harnen, bezw. solche nach Eingabe von bestimmten Medikamenten zu untersuchen, unter Benutzung von Harnen der Gerhardtschen Klinik, zuerst einen Typhusharn als Vertreter des Fiebers, von dem ich leider nur eine Bestimmung machen konnte, dann Harne von Nephrit. chron. und Gicht, Krankheiten, die ja immer bei der Frage der Harnsäure- und Alloxurbasenausscheidung eine Rolle gespielt hatten.

25. Bestimmung.

Typhusharn. Spez. Gew. 1015. Menge 1500.

a) 200 ccm zur Harnsäurebestimmung[1]), es wurde ausgeschieden pro die: 0,540 g.
b) 600 ccm zur Alloxurbasenbestimmung ergibt pro die: 0,101 Alloxurbasen.

$$\frac{\text{Alloxurbasen}}{\text{Harnsäure}} = \frac{1}{5,3.}$$

26. Bestimmung.

Nephrit. chron. Spez. Gew. 1020. Menge 2400. Harn nicht enteiweißt.

---

1) Die Harnsäurebestimmungen wurden stets nach der Salkowski'schen Methode ausgeführt.

a) 200 ccm zur Harnsäurebestimmung; es wurde ausgeschieden pro die: 0,55248 g.
b) 600 ccm zur Alloxurbasenbestimmung ergibt pro die: 0,015 g Alloxurbasen.

$$\frac{\text{Alloxurbasen}}{\text{Harnsäure}} = \frac{1}{37.}$$

27. Bestimmung.

Nephrit. chron. (ders. Pat.). Spez. Gew. 1019. Menge 2000. Harn nicht enteiweißt.

a) Harnsäurebestimmung ergibt pro die: 0,458 g.
b) 600 ccm zur Alloxurbasenbestimmung ergibt 0,0041 g Alloxurbasen, also pro die: 0,0135 g Alloxurbasen.

$$\frac{\text{Alloxurbasen}}{\text{Harnsäure}} = \frac{1}{35.}$$

28. Bestimmung.

Nephrit. chron. (ders. Pat.) Spez. Gew. 1012. Menge 2000. Harn nicht enteiweißt.

a) Harnsäurebestimmung ergibt pro die: 0,680 g.
b) 600 ccm zur Alloxurbasenbestimmung ergibt 0,00820 g Alloxurbasen, also pro die: 0,027 g Alloxurbasen.

$$\frac{\text{Alloxurbasen}}{\text{Harnsäure}} = \frac{1}{27.}$$

29. Bestimmung.

Harn von Nephrit. chron. (ders. Pat.) enteiweißt. Spez. Gew. 1013. Menge 2260.

a) 200 zur Harnsäurebestimmung ergibt pro die: 0,627 g.
b) 600 ccm zur Alloxurbasenbestimmung ergibt: 0,003076 g Alloxurbasen, also pro die: 0,0094 g Alloxurbasen.

$$\frac{\text{Alloxurbasen}}{\text{Harnsäure}} = \frac{1}{66.}$$

30. Bestimmung.

Harn von Nephrit. chron. (ders. Pat.), nicht enteiweißt.

3 g Diuret. (Theobrom. natr. salicyl.) pro die. Spez. Gew. 1012. Menge 1800.

a) Harnsäurebestimmung ergibt pro die: 1,0757 g.
b) 600 ccm, verwandt zur Alloxurbasen-Bestimmung, ergeben 10,108 mg Alloxurbasen, also pro die: 0,030 g Alloxurbasen.

$$\frac{\text{Alloxurbasen}}{\text{Harnsäure}} = \frac{1}{35,5}.$$

31. Bestimmung.

Harn von Nephrit. (ders. Pat.), enteiweißt.

3 g Diuret. (Theobrom. natr. salicyl.) pro die. Menge 700. Spez. Gew. 1011.

700 ccm Urin, auf 1000 aufgefüllt.

a) Davon 200 ccm zur Harnsäurebestimmung ergeben pro die: 0,106 g.

b) 600 ccm ergaben 14,796 mg Alloxurbasen, also pro die: 0,023 g Alloxurbasen.

$$\frac{\text{Alloxurbasen}}{\text{Harnsäure}} = \frac{1}{4,6}.$$

32. Bestimmung.

Harn von Nephrit. (ders. Pat.), enteiweißt.

3 g Diuret. (Theobrom. natr. salicyl.) pro die. Menge: 500. Spez. Gew. 1011.

500 ccm Urin auf 750 aufgefüllt.

a) 200 ccm zur Harnsäurebestimmung verwandt, ergibt pro die: 0,035 g.

b) 500 ccm zur Alloxurbasenbestimmung (vom Filtrat 650) ergibt: 12,306 mg Alloxurbasen, also pro die: 0,0277 g.

$$\frac{\text{Alloxurbasen}}{\text{Harnsäure}} = \frac{1}{1,26}.$$

33. Bestimmung.

Urin (vom 14. Dezember 1898) von Gicht. Menge: 1600. Spez. Gew. 1014.

a) Harnsäurebestimmung, in der gewöhnlichen Weise vorgenommen, ergibt pro die: 0,282 g.

b) Bestimmung der Alloxurbasen ergibt in 600 ccm Harn = 15,529 mg Alloxurbasen, also pro die: 0,041 g.

$$\frac{\text{Alloxurbasen}}{\text{Harnsäure}} = \frac{1}{7}.$$

34. Bestimmung.

Urin (vom 4. Januar 1899) von Gicht. (Pat. Ott). Menge: 2400. Spez. Gew. 1012.

a) Harnsäurebestimmung ergibt pro die: 0,900 g.

b) In 600 ccm Harn gefunden 8,790 mg Alloxurbasen, also pro die: 0,035 g Alloxurbasen.

$$\frac{\text{Alloxurbasen}}{\text{Harnsäure}} = \frac{1}{26}.$$

35. Bestimmung.

Urin (vom 6. Januar 1899) von Gicht (ders. Pat.). Menge 2000. Spez. Gew. 1015.

a) Harnsäurebestimmung ergibt pro die: 2,595 g.

b) In 600 ccm Harn gefunden 16,554 mg Alloxurbasen, also pro die: 0,055 g Alloxurbasen.

$$\frac{\text{Alloxurbasen}}{\text{Harnsäure}} = \frac{1}{47}.$$

36. Bestimmung.

Urin (vom 10. Januar 1899) von Gicht (ders. Pat.). Menge 1800. Spez. Gew. 1017.

a) Harnsäurebestimmung ergibt pro die: 0,4986 g.

b) in 600 ccm Harn gefunden 16,5545 mg Alloxurbasen, also pro die: 0,0497 g Alloxurbasen.

$$\frac{\text{Alloxurbasen}}{\text{Harnsäure}} = \frac{1}{10}.$$

37. Bestimmung.

Urin (vom 10. Januar) von Gicht (ders. Pat.). Menge: 1800. Spez. Gew. 1017.

Diese Bestimmung diente als Kontrollversuch zu der vorigen, ergibt genau dasselbe Resultat:

Harnsäure: pro die 0,4986 g

Alloxurbasen: pro die 0,0497 g

also:

$$\frac{\text{Alloxurbasen}}{\text{Harnsäure}} = \frac{1}{10}.$$

Uebersicht der Alloxurbasen-Ausscheidung.

	Typhus	Nephr. chron.	Gicht	norm. Harn
	0,1	0,015	0,041	—
	—	0,0135	0,035	—
	—	0,027	0,055	—
	—	0,009	0,0497	—
	—	0,030	0,0497	—
	—	0,023	—	—
	—	0,0277	—	—
Durchschnitt:	0,1	0,021	0,047	0,025—0,035

Leider konnte ich, wie oben erwähnt, aus äußeren Gründen die Untersuchungen an anderen Individuen mit denselben Krankheiten, sowie an anderen pathologischen Harnen nicht fortsetzen. Ebenso kam es nicht dazu, den etwaigen Einfluß der Nahrung auf die Ausscheidung der Alloxurbasen, der nach Loewi (13) bestehen, nach Burian und Schur (14) nicht vorhanden sein soll, festzustellen, auch nicht in einer größeren Anzahl von Fällen die normale 24stündige Menge der Alloxurbasen zu ermitteln. Auch an Tierharnen sollten eigentlich Bestimmungen gemacht werden.

Die Zahl meiner Bestimmungen ist eine nur beschränkte, und ich wage kaum, strikte Schlüsse aus denselben zu ziehen. Einige Beobachtungen glaube ich indessen gemacht zu haben, die ich ganz vorsichtig und mit aller Reserve aussprechen möchte.

Die Silbermethode der Alloxurbasenbestimmung ist zwar eine schwierige und zeitraubende, aber doch eine hinreichend genaue, die in Kontrolversuchen gut übereinstimmende Resultate gibt.

Bei normalen Harnen wurde die Tagesmenge der Alloxurbasen nicht ermittelt. Diese wird von Baginsky (15) bei Kindern 0,028 bis 0,038 g, von Stadthagen (16) 25—25 mg bei gemischter Kost gefunden und Flatow und Reitzenstein (9) haben damit übereinstimmend 29 mg als Durchschnittsmenge pro die bei Gesunden erachtet. Auch Burian und Schur (14) geben an, daß jeder gesunde, erwachsene Mensch eine gewisse, ihm eigentümliche, im großen und ganzen konstante Menge von Harnpurinen ausscheidet. Nehmen wir nun die von den Autoren angegebene Tagesdurchschnittsmenge als Mittelwert an, so war bei dem Gichtharn die Menge gesteigert, bei Fieber, als dessen Repräsentant dem Typhusharn, wesentlich vermehrt. Was das Fieber anbetrifft, so werden nach Carlyle Pope (20) bei Typhus mäßige Mengen von Alloxurbasen ausgeschieden, während bei Pneumonie eine erhebliche Steigerung vorhanden ist, die auch von Kaufmann und Mohr (17) konstatiert wurde; Pope sah sie namentlich in einem bestimmten Stadium der Pneumonie, während der Resorption des Exsudates auftreten. Bei der Nephrit. chron. war die Ausscheidung vermindert; die Verminderung erweist sich noch als eine stärkere (0,016), als aus der Tabelle hervorgeht, wenn man bei der Durchschnittsgewinnung die drei letzten Tage nicht berücksicht, wo infolge von Theobromin die Purinbasenausscheidung sich steigerte. Merkwürdigerweise fanden neuerdings Kaufmann und Mohr (17) bei chron. Nephrit. und Gicht die Menge des Alloxurbasen-N normal. Ascoli (18) bestimmte bei den verschiedenen Arten von Nephrit. die Alloxurbasen und konstatierte im Mittel 0,042 pro die, doch diese Zunahme war nicht allgemein und deduzierte, daß die Stütze für die Annahme, in der Niere sei der Sitz der Harnsäurebildung aus Nukleinderivaten zu suchen, fällt, wie Zalesci, Kolisch etc. annehmen. Nach Ch. F. Martin (19) wechselt von Tag zu Tag die Alloxurbasenausscheidung, welche mit Mittelzahlen verglichen, nicht besonders hoch, am höchsten indessen bei Schrumpfniere (0,08 pro die) war.

Das Verhältnis von Alloxurbasen: Harnsäureausscheidung, welches Salkowski als im ganzen konstant (1 : 11—1 : 13) gefunden hatte, konnte in Krankheiten nicht als stabil festgestellt werden, war sogar ein auffallend wechselndes. Nach Martin (19) ist die Relation von Alloxurbasen: Harnsäure bei Nephrit. nicht wesentlich verschoben, nur an einzelnen Tagen etwas näher gerückt, besonders bei Schrumpfniere, wo neben geringer Harnsäureausscheidung die größte Alloxurbasenausscheidung sich fand.

Nach Theobromin wuchs der Koëffizient offenbar, indem die Harnsäureausscheidung sank, die der Alloxurbasen stieg. Letzteres wird auch durch die Versuche von Krüger und Schmidt (21) bestätigt. Sie fanden, daß Koffeïn, welches nach ihnen die Harnsäureausscheidung nicht beeinflussen soll, die Purinbasen im Harn vermehrt, während Theobromin von weit größerem Einfluß auf die Basenausscheidung ist,

indem 47 % seines Stickstoffs als Purinbasen-N im Harn wieder erscheint.

Zum größeren Teile stimmen also die Angaben der Literatur in Bezug auf Purinbasen-Ausscheidung überein, anderes weicht nicht unerheblich von einander ab, und es wird noch weiterer vergleichender Untersuchungen, etwa nach der Art von Flatow und Reitzenstein, bedürfen, um die verschiedenen Angaben und die zum Teil von den nach verschiedenen Methoden gemachten Bestimmungen in Einklang zu setzen.

Literatur.

1) H. Richardson, Die Alloxurkörper und ihr Nachweis. Journ. of the Americ. med. Assoc. 1895. Zentralbl. f. Krankh. d. Harn- u. Sexualorgane. 10, 92.
2) Laquer, Ueber die Krüger-Wulff'sche Methode der Alloxurkörperbestimmung. Zentralbl. f. inn. Med. 1896, No. 44.
3) Zülzer, Ueber die Alloxurkörperausscheidung im Harn bei Nephritis. Berliner klin. Wochenschr. 1896. No. 4.
4) His, Untersuchungen über die Gicht. Tageblatt der Naturf.-Versamml. zu Frankfurt a. M. 1896.
5) Weintraud, Beiträge zum Stoffwechsel der Gicht. Charité-Ann. 1895. S. 275.
6) Malfatti, Ueber die Krüger-Wulff'sche Methode der Alloxurkörperbestimmung. Zentralbl. f. inn. Med. 1897. No. 1.
7) Taylor, Zentralbl. f. inn. Med. 1897. No. 34.
8) Huppert, Ueber die Bestimmung der Xanthinbasen im Harn nach Krüger-Wulff. Zeitschr. f. phys. Chemie. 1897. Bd. XXII.
9) Flatow und Reitzenstein, Zur Xanthinbasenbestimmung im Urin. Deutsche med. Wochenschr. 1897. No. 23.
10) E. Salkowski, Ueber die quantitative Bestimmung der Alloxurbasen im Harn mittels des Silberverfahren. Pflügers Archiv. Bd. 69.
11) Camerer, Quantitative Bestimmung der Harnsäure im menschlichen Harn. Zeitschr. f. Biol. Bd. 27. S. 153. 1890.
12) Derselbe, Gesamtstickstoff, Harnsäure und Xanthinkörper im menschlichen Urin. Zeitschr. f. Biol. Bd. 28. S. 72.
13) O. Loewi, Ueber die Stellung der Purinkörper im menschlichen Stoffwechsel. Pflügers Archiv. 88, 296. 1901.
14) Burian und Schur. Pflügers Archiv. 80. 241—43,
15) A. Baginsky. Zeitschr. f. phys. Chemie. VIII. S. 401.
16) Stadthagen. Virchows Archiv. Bd. 109. S. 404.
17) Kaufmann und Mohr, Beiträge zur Alloxurkörperfrage und zur Pathologie der Gicht. Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 74.
18) Ascoli, Ueber das Verhalten der Alloxurkörper bei Nephritis. Sul comportumento deï corpi allosurici nelle nefriti. Clinic. med. 1898.
19) Ch. F. Martin, Ueber das Ausscheidungsverhältnis der Alloxurkörper be Nephritis. Zentralbl. f. inn. Med. 1898.
20) Carlyle Pope, Zur Kenntnis der Beziehungen zwischen Hyperleukozytose und Alloxurkörperausscheidung. Zentralbl. f. inn. Med. 20, 657—61. Med. Klin. Graz.
21) Krüger und Schmidt, Zeitschr. f. phys. Chemie. 32. 104—110.

IX.

Zur Frage der Krebskachexie.

Von

Ferdinand Blumenthal,

Berlin.

Die Frage, ob es ein spezifisches Krebsgift gibt, daß zur sogenannten Krebskachexie führt, gilt im allgemeinen als im positiven Sinne entschieden. So konstatierte G. Klemperer[1]), daß das Blutserum eines Krebskranken Hunden injiziert, eine bedeutendere Steigerung des Eiweißumsatzez verursachte, als wenn er Blutserum von Gesunden nahm. Fritz Meyer[2]) hat in Organauszügen von Krebskranken, namentlich in der Milz eine stark erhöhte Giftigkeit gefunden. Diese Arbeiten beweisen, daß die Organe und das Blut von Krebskranken giftiger sind als von Gesunden, nicht aber, daß sie ein spezifisches Gift enthalten, denn auch Organe von anderen nicht Krebskranken dürften eine solche erhöhte Giftigkeit zeigen. Nun glaubten aber einige Autoren, das spezifische Krebsgift dargestellt zu haben. Griffits[3]) stellte aus einem Carcinoma uteri eine giftige Base dar, die kleine Tiere unter Fiebererscheinungen tötete. Er nannte sie Kanzerin. Auch Castelli[4]) fand im Harn im kachektischen Stadium eine äußerst giftige Substanz, die er Krebstoxin nannte und deren Injektion das klinische Bild und die Anämie der Krebskranken erzeugen sollte. Adamkiewicz[5]) extrahierte aus den Krebszellen ein Gift, das Kankroin, das mit dem Neurin identisch sein soll. Kulneff[6]) konstatierte Aethylendiamin und Trimethylamin in den Fäzes und im Gebrochenen eines Kranken mit Magenkrebs.

Ich habe nun auf der Abteilung für Krebsforschung an der 1. med. Klinik eine große Reihe von Untersuchungen angestellt über die Isolierung von giftigen Körpern aus Krebsgeschwülsten. Ich habe

---

1) G. Klemperer,
2) Fritz Meyer, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XXXIII. S. 563.
3) Griffits, Compt. rend. 118. S. 1350.
4) Castelli, Riforma med. 1896. S. 213.
5) Kongreß f. inn. Med. 1893.
6) Kulneff, Berliner klin. Wochenschr. 1891. No. 44.

Glyzerinextrakte, wässerige Extrakte der verschiedenartigsten Krebsgeschwülste Mäusen und Meerschweinchen eingespritzt, ohne daß dieselben bei Mäusen in Dosen bis 1 ccm, bei Meerschweinchen bis 4 ccm eine Giftwirkung zeigten. Auch als ich die Krebsgeschwülste mit der Buchnerschen Presse bei einem Druck von 350 Atmosphären auspreßte, zeigte der so gewonnene Saft in keiner Weise eine abnorme Giftigkeit für die Versuchstiere. 0,5 bis 1 ccm wurden von Mäusen meist ohne Erscheinung ertragen. Das gleiche war der Fall mit Alkoholfällungen des Preßsaftes. Auch bei krebskranken Menschen, bei denen solche Einspritzungen behufs aktiver Immunisierung bis zu 2 ccm Preßsaft pro Dosis gemacht wurden, konnte nie irgend eine Vergiftungserscheinung nachgewiesen werden. Nur in seltenen Fällen trat leichte Temperaturerhöhung auf, die aber nach kurzer Zeit wieder zurückging. Es geht also aus diesen Untersuchungen hervor, daß ein starkes und in großer Verdünnung wirkendes Krebsgift in den Krebsgeschwülsten bisher nicht nachzuweisen ist.

Damit war aber doch die Frage, ob nicht bei der Krebskrankheit ein spezifisches Gift gebildet wird, noch nicht entschieden. Es war ja doch möglich, daß nur die lebende Krebszelle ein solches Gift absondert, welches in der toten Zelle nur in minimalen Spuren vorgebildet ist. Die Frage konnte nur entschieden werden durch Stoffwechselversuche am Krebskranken, und wenn auch Stoffwechseluntersuchungen bei Krebskranken schon in großer Anzahl gemacht worden sind, so sind sie doch nicht vom diesem Gesichtspunkt aus in systematischer Weise geschehen.

Für das Vorhandensein eines solchen Krebsgiftes in der Zirkulation der Krebskranken spricht manches. Vor allem, daß es Kranke gibt, die verhältnismäßig kleine Geschwülste aufweisen und welche sehr schnell unter allgemeinen Vergiftungserscheinungen, die sich namentlich als Coma carcinomatosum charakterisieren, zugrunde gehen. Auf der anderen Seite ist unleugbar, daß es Fälle gibt, in denen eine Krebsgeschwulst lange besteht, ohne wesentliche Störungen des Allgemeinbefindens zu machen und erst dann sich die kachektischen Erscheinungen einstellen, wenn Metastasen sich bilden oder Verjauchung der Geschwulst eintritt. Die Frage, um die es sich handelt, ist folgende: Gibt es eine spezifische Krebskachexie, hervorgerufen durch das bloße Vorhandensein einer Krebsgeschwulst, aus der ein spezifisches Krebsgift abgesondert wird oder aber sind irgendwelche besondere Umstände nötig, damit der im Körper vorhandene Tumor jene Kachexie hervorruft.

Es muß, wenn eine Krebskachexie vorhanden ist, diese sich darin äußern, daß die Stickstoffausfuhr im Harn + Kot die Stickstoffeinfuhr übersteigt. Daß dies in den meisten Krebsfällen der Fall ist, ist O bekannt. So stellte Braunstein im Berliner Krebsinstitut fest, daß ein Carcinoma oesophagi 3,021 g Stickstoff und ein Carcinoma ventriculi 1,813 g Stickstoff pro Tag verlor. In einem dritten Falle von Carcinoma oesophagi betrug der tägliche Stickstoffverlust 10,65 g, an

einem Tage sogar 14,757 g. Es war dies ein Tag, an dem der Kranke gar keine Nahrung aufnahm und nur von seinem eigenen Gewebeeiweiß lebte. Diese Fälle sind solche, in denen die Kranken hungerten und man kann hier den Stickstoffverlust beziehen auf die mangelnde Nahrungsaufnahme, da der Kranke gezwungen war, bei dem Minus an genügend aufgenommenem Stickstoff von seinem eigenen Körperstickstoff zu leben. Wenn wir nun die Werte vergleichen, die ein absolut hungernder Krebskranker liefert, mit denen, die ein sonst gesunder Hungernder zeigt, so kommen wir dazu, zu erkennen, in wie weit der Eiweißzerfall eines hungernden Krebskranken sich unterscheidet von dem des hungernden Gesunden. Ich habe vor fast zwei Jahren Gelegenheit gehabt, eine vollständig gesunde Person, welche die Nahrungsaufnahme fast ganz verweigerte, zu untersuchen. Sie schied an drei Tagen, an denen sie keine Nahrung aufnahm, nachdem sie vorher schon wochenlang unterernährt war, folgende Werte aus: 3,65 g, 5,1 g, 4,34 g Stickstoff. Diese Befunde stehen im Einklang mit den Angaben anderer Autoren. v. Noorden fand bei einer Melancholika bei zwei bis fünf Hungertagen 4,8, 7,3, 6,8, 5,8 g Stickstoff; Senator konstatierte bei einer weiblichen abstinenten Geisteskranken am vierten Hungertage 6 g Stickstoff; Friedrich Müller fand bei Hungernden in einem Falle im Mittel 6,5, im andern Falle 5,3 g Stickstoff. Die Hungerkünstler Cetti und Succi zeigten zwar in den ersten Hungertagen erheblich höhere Werte: Cetti in den ersten vier Hungertagen 12,9 g im Mittel, Succi 12,8 g; aber abgesehen davon, daß diese Hungerkünstler Wasser zu sich nahmen, was ein großes Ersparnismittel für den Stickstoffzerfall darstellt, zeigte sich, als die Hungerperiode länger ausgedehnt wurde, später 4,6 und 5,8 g im Mittel. Es ist also der Wert, den wir bei einer vollkommen hungernden Krebskranken erhielten, 14,75 g N, weit höher als die Werte bei solchen Leuten, welche ohne eine Krankheit zu haben, keine Nahrung aufnehmen. Daraus könnte man den Schluß machen, daß in diesem Falle der erhöhte Eiweißzerfall zu setzen war auf das Vorhandensein der Krebsgeschwulst. Es handelte sich aber bei dieser Kranken um ein sehr stark zerfallenes Karzinom, in welchem Bakterien einen weiteren Eiweißzerfall hervorgebracht hatten, ferner um eine Pneumonie der beiden Unterlappen, um eine eitrige Peritonitis und Perikarditis, um Atrophie der Leber und um Blutungen im Magen und Darmkanal. Hier war also neben der Geschwulst noch eine Reihe von Organen sekundär erkrankt und wird aus diesen Erkrankungen leichter und richtiger als durch das bloße Vorhandensein von Geschwulst der erhöhte Eiweißzerfall erklärt. Ferner zeigte ein anderer Kranker, der auch ein Oesophaguskarzinom hatte, das aber den Oesophagus nicht so versperrte, daß er keine Nahrung zu sich nehmen konnte, sondern der durch Sondierung soweit gebracht war, daß er täglich 7,68 g Stickstoff im Durchschnitt aufnahm, einen Stickstoffansatz von 1,160 g Stickstoff pro Tag im Durchschnitt oder 9 g Eiweiß oder 45 g Fleisch. Dieser Kranke hatte, ehe durch Sondierung seine Stenose erweitert war, 22 Pfund innerhalb von 3 Monaten abgenommen, und er setzte nunmehr 45 g Fleisch pro Tag an, als die Nahrungs-

aufnahme genügend war. Es war also in diesem Falle von einer Krebskachexie nichts zu merken.

Eine zweite Kranke mit Brustkrebs nahm im Durchschnitt 8 Tage 12,96 g Stickstoff mit der Nahrung auf, sie schied im Harn und Kot zusammen aus im Durchschnitt 11,5 g Stickstoff. Auch diese Kranke setzte eine nicht unbeträchtliche Menge Eiweiß pro Tag an. Daß es sich um ein echtes Karzinom gehandelt hatte, ging aus der nach der folgenden Operation des Brustdrüsenkrebses angestellten mikroskopischen Untersuchung hervor. Diese beiden Fälle zeigen, daß es Krebsfälle gibt, in denen trotz des vorhandenen Krebses eine Kachexie d. i. ein Eiweißzerfall nicht eintritt. Der Eiweißzerfall zeigt sich erst dann, wenn die Nahrungsaufnahme durch den Sitz des Krebses behindert ist, z. B. in der Speiseröhre oder im Magen, oder wenn sekundäre Veränderungen im Organismus durch Metastasenbildung sich einstellen oder Veränderungen in der Krebsgeschwulst selbst durch Bakterien, Ulzeration, Verjauchung, wodurch dann Gifte entstehen, die lebenswichtige Organe in Mitleidenschaft ziehen.

Aus diesen Betrachtungen erklärt es sich auch, warum gerade solche Krebse, wie Uteruskarzinom und Mammakarzinom erst ziemlich spät kachektische Erscheinungen hervorrufen, während eine Krebsgeschwulst in einem für den Stoffwechsel wichtigen Organ, wie in der Leber oder im Magen sehr frühzeitig zu kachektischen Erscheinungen führt. Die Malignität der Krebsgeschwülste beruht also nicht in der Absonderung eines spezifischen Giftes, sondern in der Schädigung der Funktion lebenswichtiger Organe, in der Metastasenbildung in solchen und in der Neigung zum geschwürigen Zerfall.

Dieser Satz erhält eine weitere Stütze durch die Untersuchung der Ausscheidung der einzelnen Salze. Aus den Arbeiten von Laudenheimer und Braunstein geht hervor, daß die Befunde über Kochsalzretention beim Krebskranken nur beruhen auf der mangelhaften Nahrungsaufnahme. Ich habe Gelegenheit gehabt, bei der schon erwähnten Hungernden die Kochsalzausscheidung zu untersuchen und fand in 5 Tagen Werte zwischen 0,3—1,1 g pro Tag. Auch die Vermehrung der aromatischen Körper bei Krebskranken, wie sie von Senator, Brieger, mir und von Lewin im Berliner Institut für Krebsforschung festgestellt worden sind, findet sich nur bei kachektischen Krebskranken. Besonders sind hierfür wichtig die von Carl Lewin gemachten Angaben, daß viel mehr als die bakteriellen Vorgänge der Gewebszerfall bei der Ausscheidung aromatischer Substanz eine Rolle spielt. Insbesondere trifft dies zu für das Phenol und gerade für das Phenol haben Friedrich Müller und andere so enorme Werte beim hungernden Menschen auftreten sehen. Ich selbst fand bei einer Hungernden an zwei Tagen der absoluten Nahrungsverweigerung 112 und 127[1]) mg Phenol und später als die Nahrungs-

1) Das Phenol war im wesentlichen als Parakresol im Harn enthalten und zum größten Teil als Glykuronsäure, der Harn drehte 1,3 pCt. links. (Linksdrehung auf Traubenzucker berechnet.

aufnahme besser wurde, sank die Phenolmenge auf 50—70 mg pro Tag, um in der kurzen Zeit, in der die Kranke za. 1100 Kalorien pro Tag nahm, auf 16 mg zu sinken. Man ist fast versucht, daraus den Schluß zu ziehen, daß der Gesunde um so weniger Phenol ausscheidet, je mehr Nahrung er in seinem Darm hat. Und dabei soll das Phenol nur durch Darmfäulnis resp. Bakterien entstehen können. Ganz analoge Resultate teilt Lewin in seinen Versuchen mit und daraus ergibt sich eben, daß bei der Krebskrankheit nicht ein spezifisches Krebsgift die Phenolvermehrung verursacht, sondern die Ursachen, welche bei jeder beliebigen Kachexie obwalten. Es mag an dieser Stelle bemerkt werden, daß gerade beim hungernden Menschen die Phenolausscheidung so enorm ist, während die Indikanausscheidung minimal ist. Die Indikanausscheidung ist nun beim Krebskranken, wie wir ebenfalls insbesondere durch Senator wissen, meist erhöht, aber doch nur dann, wenn wir sekundäre Zersetzungsprozesse bakterieller Natur haben oder bei Karzinom der Leber, welches Organ, wie aus Lewins Versuchen hervorzugehen scheint, möglicherweise für die Indikanbildung in Betracht kommt. Ebenfalls zeigt sich eine Abweichung in der Ausscheidung der flüchtigen Fettsäuren beim hungernden und kachektischen Karzinomatösen. Bei der von mir untersuchten Hungernden waren die Werte an flüchtigen Fettsäuren, welche ich erhielt, ganz außerordentlich gering, 2—8 ccm $^1/_{10}$ Normallauge wurden durch die 24stündige Harnmenge neutralisiert, während beim gesunden normal Ernährten ein Wert um 50 gefunden wird. Bei kachektischen Krebskranken sehen wir nun meist weit größere Werte als 2—8 der flüchtigen Fettsäuren, auch wenn so gut wie keine Nahrung mehr genommen wird, z. B. 25, 38, 32. Die flüchtigen Fettsäuren sind nun aber diejenigen Substanzen, von welchen man sagen kann, daß sie nur entstehen durch bakterielle Zersetzung, in erster Linie aus den Kohlehydraten, dann aber auch aus den Eiweißkörpern; und je stärker die Zersetzung im Darm ist, umsomehr flüchtige Fettsäuren werden gebildet und ausgeschieden. Wir dürften also die relative Vermehrung der flüchtigen Fettsäuren bei hungernden Krebskranken, wenn wir dieselben mit hungernden, nicht organisch erkrankten Menschen vergleichen, zu beziehen haben auf bakterielle Zersetzung, und so dürfte sich auch die Angabe von Rosenfeld erklären, welcher bei Magenkarzinom besonders hohe Werte von flüchtigen Fettsäuren fand.

Wir sehen aus diesen Untersuchungen, daß der nicht kachektische Krebskranke sich durch seinen Stoffwechsel überhaupt nicht unterscheidet von dem Stoffwechsel anderer Nichtkachektischer; der kachektische Krebskranke aber zeigt dann im Gegensatz zu anderen kachektischen Kranken eine vermehrte Indikanausscheidung und Vermehrung der flüchtigen Fettsäuren, wenn stärkere Fäulnisprozesse durch seinen Tumor bedingt sind.

Wir kommen also auch bei der weiteren Betrachtung des Stoffwechsels der Krebskranken zu dem Ergebnis, daß es ein spezifisches Krebsgift nicht gibt, welches etwa von der Krebszelle abgesondert wird und dadurch eine Veränderung des Stoffwechsels im Sinne einer Kachexie bei Krebskranken

bedingt, sondern alle Veränderungen im Stoffwechsel, welche wir nachweisen können, sind hervorgerufen einerseits durch die verringerte Nahrungsaufnahme, andererseits durch sekundäre Erkrankungen von solchen Organen, welche für den Stoffwechsel von Wichtigkeit sind, sowie durch vermehrte bakterielle Prozesse.

Ist nun die Tumorzelle anders zusammengesetzt als die anderen Körperzellen, weshalb sie dem Organismus als etwas Fremdes und infolgedessen Schädliches erscheint? Die chemischen Untersuchungen, die H. Wolff im Berliner Institut für Krebsforschung nach dieser Richtung angestellt hat, haben ergeben, daß die Krebsgeschwülste sehr arm an Globulinen und verhältnismäßig reich an Albuminen sind. Dieser Unterschied in der Zusammensetzung der Krebsgeschwulst von anderen Geweben zeigt, daß in der gewöhnlichen Epithelzelle eine chemische Veränderung stattgefunden haben muß, wodurch sie zur Krebszelle geworden ist. Auch die Untersuchung, welche H. Wolff am Melanin eines Melanosarkoms gemacht hat, zeigte, daß dieses Melanin keineswegs identisch ist mit dem Melanin im Auge, sodaß es sich nicht etwa bloß um einen Transport dieses Melanins aus dem Innern des Auges in die Lebergeschwulst hinein gehandelt haben kann, sondern es liegt hier ein ganz neuer Körper vor, der zu dem Augenmelanin keine weitere Beziehung zu haben scheint.

Wir haben also gesehen, daß die malignen Geschwülste quantitativ in Bezug auf die einzelnen Eiweißkörper sich erheblich von sonstigem Körpergewebe unterscheiden; ferner, daß in ihnen ein Pigment auftritt, ein Melanin, dessen Vorkommen außer im Sarkom nicht nachgewiesen werden konnte. Die nächste Frage wird sein, ob auch die Albumine und Globuline der Tumoren sich qualitativ ebenso unterscheiden von den übrigen Gewebsalbuminen und -Globulinen wie das Melanin des Melanosarkoms von anderen Melaninen. Soviel aber kann heute schon gesagt werden, daß der chemische Bau der malignen Gewebe so sehr von anderm Gewebe abweicht, daß darin auch ein Grund ihrer besonderen biologischen Eigenschaften gesehen werden kann.

X.

Products of Urotryptic[1] digestion.

By

Edward Provan Cathcart,

Department of Pathological Chemistry, Sister Institute, London.

The presence of various enzymes in the normal urine has been a recognised fact for a great number of years. The ferments generally acknowledged to be present are Diastase, Rennet, and more particularly Pepsin. This latter enzyme has had most conclusive proofs given as to its presence by Delezenne and Frouin (1) and more recently by Matthes (2), who showed that pepsin disappeared from the urine, although previously present, after complete removal of the Stomach. Corroborative evidence was also given by Leo and Senator (3) in the case of the professional fasting man Cetti, where these observers found that pepsin disappeared after the fast had continued for some time and reappeared when food was again taken.

The occurrence of the other great digestive ferment — Trypsin — in normal urine has however been much discussed, many being for and many against the idea that this ferment is excreted with the urine. Amongst those who maintain that trypsin, or at least a proteolytic enzyme acting in an alkaline medium, can be obtained from the urine are Sahli (4), Gehrig (5), Bendersky (6) and Tasully (7), whilst Hoffmann (8), Stadelmann (9), Leo (10) and Mees (11) deny its presence. Hopkins (12) found it in pathological but not in normal urine.

Owing to this diversity of opinion it was thought that an inquiry into the subject might be of interest. One was the more encouraged to undertake the work as owing to the use of a method employed by Hedin (13) in his work on the enzymes of the blood and spleen, the presence of an enzyme acting in many ways like Trypsin could be detected constantly in normal urine. It being now possible to obtain the enzyme without any great difficulty it was

---

1) N. B. All that is to be inferred from the use of the word Urotrypsin is that there is present in normal urine an enzyme or enzymes capable of acting in an alkaline medium i. e. have trypsin like properties.

decided to carry out a prolonged digestion on fibrin with the same in order to determine what the end products were.

That the resulting digestion was really due to an enzyme acting in alkaline medium, present in normal urine, is shewn by the fact that the Casein-enzyme precipitate (see later) left in sodium carbonate solution at 37° digests itself. The figures given below are the number of ccm of $\frac{N}{10} H_2SO_4$ required to neutralise the NH_3, from the Kjeldahl nitrogen determination of 10 ccm of the filtrate obtained after precipitation of the digests with Tannic Acid.

	$\frac{N}{10} H_2SO_4$
Before Digestion (Control.)	0,4 ccm
Digestion in 0,25 % Na_2CO_3 at 37°.	
3 days	2,1 „
6 „	4,5 „
10 „	5,1 „

Methods. The Urine, as fresh as possible, was first mixed with about an equal volume of distilled water (The dilution is necessary as the presence of salts etc. in too high concentration diminishs the amount of the enyzme taken down by the casein). To each litre of the mixture was then added 10 ccm of a 3½ % solution of Caseinogen in 0,25 % Sodium Carbonate. The Casein, after thorough mixing with the urine, was precipitated by 20 % Acetic acid (the quantity of acid necessary having been determined by previous experiment). After complete precipitation the clear supernatant fluid was siphoned off, and the precipitate was then transferred to a filter, where it was washed with distilled water until no acid reaction given. After complete washing the casein-enzyme combination was added to the fibrin in a large stoppered bottle and filled up with 0,25 % Sodium Carbonate solution.

The quantities used in this research were roughly 40 litres of urine, 2 Kilos. fresh moist fibrin and 7—8 litres Sodium Carbonate solution. The mixture was kept in the hot room at 37° for 7 months, that was until examination of small samples of the digest, taken at intervals of about 10 days, shewed no increase, determination by Kjeldahl's method, of the introgenous substances not precipitable by tannic acid. To prevent putrefaction both Toluol and chloroform were added to the digest.

As the resulting digest fluid contained very little insoluble matter in suspension, the whole was poured into a large basin, and after slightly acidifying with Acetic Acid heated for some time on the waterbath. The resultant precipitate was then filtered off. The filtrate, which gave a voluminous precipitate with Tannic Acid, was further treated for removal of all possible proteid with freshly precipitated lead hydroxide in excess. The lead left in solution was removed by means of Sulphuretted Hydrogen, the resulting filtrate from the lead sulphide being further concentrated. By these means one ob-

tained a fluid free from all substances precipitable by Tannic Acid. This filtrate in addition to giving a strong Biuret reaction, gave also that of Adamkiewicz, but none with Bromine water. Millon's reaction was likewise very well marked but no blackening of lead in alkaline solution was noted.

Separation of the Products of Digestion.

1. The solution was precipitated with a sufficient quantity of 10 % Mercuric sulphate solution in presence of Sulphuric Acid. Isolation of Tryptophane: Hopkins and Cole (14).

2. The excess of Mercury was removed from the filtrate of 1 by means of H_2S and to the filtrate from the Mercuric Sulphide was added a sufficient quantity of phosphotungstic. acid. Separation of Mono- and Diamino Acids.

I. Precipitate with Mercuric Sulphate.

This precipitate was thoroughly well washed after filtration with 5 % Sulphuric Acid, until the washings gave no red colouration with Millons reagent i. e. until all Tyrosine, which this agent can precipitate, had been washed out. The precipitate was then decomposed with H_2S in the presence of about 2 % H_2SO_4. This decomposition was repeated some 4—5 times at first in cold and afterwards in warm solution. The united filtrates from the above decompositions were heated on the water bath to remove the excess of H_2S, and then the whole once more precipitated with Mercuric Sulphate[1]), and the subsequent decomposition with H_2S conducted as above described.

The resulting solution gave an exceptionally well marked Adamkiewicz reaction, and also the „reddish" colouration with Bromine water — the proteinchrome reaction — was now obtained; but no Millon reaction and no biuret. This solution from which the Sulphuric Acid had been exactly removed with Baryta, was concentrated on the water bath, in presence of 90 % Alcohol, to a very small volume. As it had become somewhat dark in colour is was treated with a little animal charcoal, and allowed to cool when is set to a thick mass of crystals. These were filtered off ac the pump, washed well with 90 % Alcohol, sucked dry, and after again treating with animal charcoal recrystallised several times from about 75 % Alcohol.

The crystals obtained were in the form of large glistening plates.

Analysis.

0,1064 grm Substance gave 0,2533 grm CO_2 and 0,0565 grm H_2O.
Found = 64,93 % C : 5,94 % H.

---

1) Cystin according to Hopkins & Cole (l. c.) was looked for but with negative results.

Calculated for $C_{11}H_{12}N_2O_2$ = 64,70% C : 5,88% H.

The substance gave also the Pyrrol reaction, and yielded Indol on fusing with alkali.

II. (a) Precipitate with Phosphotungstic Acid.

The filtrate and washings from the Mercuric Sulphate precipitate were freed from Mercury by H_2S and then precipitated in hot solution with the necessary quantity of Phosphotungstic acid. After standing for 24 hours the precipitate was filtered off, well washed with 3% Phosphotungstic in 5% H_2SO_4 and finally dried by suction. The precipitate suspended in water was decomposed, whilst warm, with Baryta solution then filtered and washed with hot water. During the decomposition there was a well marked evolution of Ammonia. All free Barium salts exactly removed from the filtrate by means H_2SO_4 and the filtrate concentrated. The further treatment of this filtrate was carried out according to the method of Kossel and Kutscher (15) for the separation of the Hexone bases by means of Silver nitrate.

Owing to the alkalinity of the fluid itself it was found unnecessary to add Bâryta for the precipitation of the Histidine fraction. After thorough washing the Histidine silver precipitate was decomposed on the water bath by 10% Hydrochloric acid in slight excess. In order to carry out Kossel and Pattens (16) method, the one which was used for tbe isolation of the Histidine, is was first necessary to remove the HCl as the Mercuric Sulphate did not give any precipitate in its presence. This removal was carried out by means of silver sulphate and subsequent removal of the excess of Silver by H_2S. A crop of crystals was obtained, which after repeated crystallisation, gave a good Cl figure.

Analysis.

0,1353 grm salt gave 0,1703 AgCl = 31,12% Cl.
Calculated for $C_6H_9N_3O_2 \cdot 2\ HCl$ = 31,14% Cl,

The substance which was obtained on the addition of excess of saturated solution of Baryta to the filtrate from the Histidine fraction, on decomposition of the silver precipitate with H_2S did not give characteristic salts of Arginine. It is being further investigated.

The excess of Baryta having been exactly removed with sulphuric acid and the silver with H_2S, from the filtrate of the Arginine fraction the solution was concentrated and reprecipitated with Phosphotungstic acid, the resulting precipitate being as usual decomposed with Baryta, the excess of Baryta exactly removed and the filtrate concentrated to a syrup and then treated with a saturated alcoholic solution of Picric acid as long a precipitate was formed. The picric salt was filtered, washed well with absolute alcohol, dried, and decomposed with 10% HCl. After complete decomposition the picric acid was removed by concentration and shaking out with Ether. The solution was concentrated to small bulk and allowed to cry-

stallise out. As no Potassium salts could be detected the crystals were dissolved in water, and the solution decolourised with animal charcoal, filtered and concentrated. The crystals which formed were filtered off and recrystallised.

Analysis.

0,1944 g Subst. gave 0,2535 g Ag. Cl = 32,04 % Cl.
Calculated for $C_6H_{14}N_2O_2 2HCl$ = 32,25 % Cl.

Putrescine and Cadaverine were looked for according to the method of Lawrow (17) but without success.

On treating the filtrate from the Lysine picrate according to the method of Kutscher and Lohmann (18) for the detection of choline a small precipitate was obtained with the mercuric chloride but not sufficient for detailed examination.

II (β). Monamino Fraction.

The filtrate from the precipitation of the Hexone bases with phosphotungstic acid was treated according to E. Fischer's (19) Ester method. The phosphotungstic acid was removed by means of Baryta, excess ef Barium exactly removed with H_2SO_4 and the filtrate then concentrated (A sample of this filtrate was tested for aspartic acid by means of silver in neutral solution but with negative result). During the concentration some Tyrosin.

Analysis.

0,1203g Subst. gave by Kjeldahl's method 0,00938g N = 7,79 % N.
Calculated for $C_9H_{11}NO_3$ = 7,75 % N.

along with a little Leucine separated out. The fluid was eventually concentrated to dryness and the whole mass of crystals was then transferred to a large flask with absolute alcohol and esterified as usual. Esterification having been carried out twice and alcohol removed the esters were extracted with ether in the cold. Fractionation took place in a vacuum of from 13—16 mm, with the exception of the first which chiefly consisted of Ether. Resulting fractions were saponified, all those coming over below 90° by means of water alone, those coming over above that temperature by means of freshly crystallised Baryta.

Fraction up to 30°

consisted mostly of Ether.

Fraction 30°—55°

owing to an accident most of this fraction was lost. It yieldad however after saponification and fractional crystallisation amido valerianic acid.

Analysis.

0,0841 g Subst. gave 0,010079 g N = 11,90 % N.
Calculated for $C_5H_{11}NO_2$ = 11,98 % N.

Melting point 281°—282°. E. Fischer 285°—286°.

Fraction 55°—70°.

This fraction amounted to about 55 g, the greatest amount coming over just below 70°. It consisted mainly of Leucine and amido valerianic acid with perhaps some of the lower amido fatty acids. Fractional crystallisation gave a good crop of Leucine crystals.

Analysis.

0,2110 g Subst. gave 0,02212 g N = 10,48 %
Calculated for $C_6H_{13}NO_2$ = 10,70 %

Melting point 298—299°. E. Fischer 293°—295°.

The Copper salt was also obtained.

It was impossible to definitely isolate any of the amido fatty acids lower than amido valerianic acid.

Fraction 70°—80°.

Amounted to about 42 g. This fraction seemed to consist largely of leucine mixed with α-pyrrolidin-carboxylic acid both in its active and racemic forms.

The crystals obtained from this fraction, and from the following fraction (80°—90°) as well, were extracted with boiling absolute alcohol, the alcoholic filtrate concentrated to a syrup, dissolved in water and decolourised with animal charcoal, filtered and again concentrated to a syrup, which was then rapidly extracted with cold absolute alcohol. This alcoholic filtrate was concentrated and resulted in a fair yield of crystals, which were next boiled up with excess of freshly precipitated copper hydroxide. The solution was filtered hot and the filtrate concentrated to dryness on the water bath. The copper salt of the active α-pyrrolidincarbonylic acid was separated from the inactive salt by boiling the dry crystalline mass with absolute alcohol and filtering whilst hot. The copper was removed from the filtrate by means of H_2S, the solution filtered and again concentrated to a syrup. This syrup on treatment with phenylisocyanate yielded typical crystals of the Hydantoin derivative of α-pyrrolidin-carboxylic acid, melting sharply at 142,5, Fischer gives 143°.

The Copper salt insoluble in absolute alcohol was dissolved in water, concentrated, crystallised recrystallised and dried.

Analysis.

0,1118 grm subst. gave 0.00994 grm N = 8,89 % N
Calculated for $C_{10}H_{16}O_4N_2Cu + 2\ H_2O$ = 8,56 % N
0,0706 grm subst. gave 0,0192 grm CuO = 21,73 % Cu
Calculated for $C_{10}H_{16}O_4N_2Cu$ = 21,66 % Cu

Fraction 80°—90°.

This fraction amounted to 32,5 grms and consisted largely of Leucine, contained also some α-pyrrolidincarboxylic acid.

Fraction 90°—125°.

This fraction amounted to 6 grms and was saponified by means of Baryta. The insoluble barium precipitate left on filtering was extremely small. The excess of barium was removed exactly from

the filtrate, by H_2SO_4, which was then concentrated until crystallisation began. A sample was again tested for the presence of aspartic acid by the silver method but with negative result. The more soluble crystalline fraction was dissolved in water, then saturated with dry HCl gas and concentrated on the water bath, where on cooling well formed crystals in rosettes separated out. A sample of these gave a melting point of 194°, Kutscher (20) gaves 193° as the melting point of glutamic acid hydochloride. Further analyses are given with the next fraction. A little Leucine was also present in this fraction.

Fraction 125°—170°.

This amounted to about 11,5 grm. This fraction had added about twice its volume of Ether, and was then shaken up in a separating funnel, three times, with double the amount of water, in order to separate Phenylalanine from aspartic and glutamic acids if present, these latter going into the watery solution. *α*) The watery solution was now saponified by means of Baryta. The insoluble baryta compound left was very small. The excess of Barium in filtrate which was extremely fluorescent, was exactly removed by H_2SO_4. The filtrates were concentrated, decolourised with animal charcoal, filtered and evaporated to dryness. In order to remove any Pyrrolidoncarboxylic present crystals mass was boiled up with absolute alcohol as advised by Fischer (21). The alcoholic extract again decolourised with animal charcoal and concentrated to a thick syrup, which however shewed no tendency to crystallise. The crystals insoluble in alcohol were dissolved up in water, and the solution concentrated. The crystals so obtained were recrystallised from water and dried.

Analysis.

0,1925 grm Subst. gave 0,2889 grm CO_2 0,1042 grm H_2O.
Found = 40,93 % C; 6,05 % H.
Calculated for $C_5H_9NO_4$ = 40,81 % C; 6,12 % H.
0,1022 grm Subst. gave 0,0098 grm N = 9,58 % N.
Calculated for $C_5H_9NO_4$ = 9,54 % N.
Melting point 199°—200°, E. Fischer 204°.

B. The Ether extract of this fraction had the ether removed by evaporation a deep brown oily substance being left. This when treated with HCl to convert any Phenylalanine present into the Hydrochloride gave a few crystals of some substance which could not however be completely separated from the oily mass. On treating a little of it with Potassium Bichromate and Sulphuric acid and heating, a hyacinth like odour was emitted. The oily substance gave a marked Millon reaction and a white precipitate with Bromine water in a small sample dissolved in hot water.

Conclusions.

1. The following substances have been definitely found in the products of digestion of fibrin with the enzyme obtained from the urine: Histidine, Lysine, Tyrosine, Leucine, Amidovalerianic acid, *α*-pyrro-

lidincarboxylic acid, Glutamic acid, Tryptophane, Ammonia, and undigested proteid-albumoses etc., and in addition Arginine, Phenylalanine and Alanine were also probably present.

2. No Aspartic acid was found. Xanthine and Pyrimidine bases were also looked for but unsuccessfully.

3. There exists in normal urine a ferment or ferments capable of acting in an alkaline medium and giving rise to products after prolonged digestion similar to those formed by Trypsine under similar circumstances.

The presence of Tryptophane after such prolonged digestion is interesting, and may be taken as a priori evidence that the digestion was carried out under approximately aseptic conditions.

In conclusion I wish to offer my very best thanks to Dr. Hedin for much kindness and advice during the course of this research.

Literature.

1) Delezenne & Frouin, L'Immunité. Metchnikoff. p. 70.
2) Matthes, Arch. f. exper. Pathol. Bd. 49. 1903. S. 107.
3) Leo & Senator, Virch. Arch. Bd. 131. 1893. S. 142.
4) Sahli, Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 36. 1885. S. 209.
5) Gehrig, Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 38.
6) Bendersky, Virch. Arch. Bd. 121. 1890. S. 554.
7) Tasulli, Boll. dell. Acad. med. di Roma. Ao XIX. Fasc. 2. 1893. (Maly Bd. 24. p. 289.)
8) Hoffmann, Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 41. 1887. S. 148.
9) Stadelmann, Zeitschr. f. Biologie. Bd. 24. 1887. S. 226.
10) Leo, Archiv f. d. ges. Physiol. Bd. 37. 1885. S. 223. Bd. 39. 1886.
11) Mees, Doc. Diss. Groningen 1885. Maly 15. 1885.
12) Hopkins, Guy's Hospital Reports. Vol. L. 1894. p. 371.
13) Hedin, Journal of Physiology. Vol. XXX. 1903. p. 155, 195.
14) Hopkins & Cole, Journal of Physiology. Vol. XXVII. 1901. p. 418.
15) Kossel & Kutscher, Ztschr. f. physiol. Chemie. Bd. 31. 1900—01. S. 165.
16) Kossel & Patten, Ztschr. f. physiol. Chemie. Bd. 38. 1903. S. 39.
17) Lawrow, Ztschr. f. physiol. Chemie. Bd. 33. 1901. S. 312.
18) Kutscher & Lohmann, Ztschr. f. physiol. Chemie. Bd. 39. 1903. S. 159.
19) Fischer & pupils, Ztschr. f. physiol. Chemie. Bd. 33, 35, 36. 1901—02.
20) Kutscher, Ztschr. f. physiol. Chemie. Bd. 28. 1899. S. 88.
21) Fischer, Berichte. Bd. 35. 1902. S. 2660. Also see Ztschr. physiol. Chem. Bd. 36. 1902. p. 462.

XI.

Kolorimetrische Bestimmung von Indol in Faeces und Harn vermittelst der Ehrlichschen Dimethylaminobenzaldehyd-Reaktion.

Von

Max Einhorn und **Robert Huebner**,
New York.

In einer, unlängst im Archiv für Verdauungskrankheiten erschienenen, Arbeit machte Baumstark[1]) den Versuch, den Indolgehalt der Fäces quantitativ vermittelst der Ehrlich'schen Dimethylamidobenzaldehydreaktion zu bestimmen, indem er die Rotfärbung des Fäcesextraktes mit dem Ehrlich'schen Reagenz mit schwachen Indollösungen verglich. Da jedoch die Farbe der letzteren sich nicht hält, so bestimmte er die Grenze, bei welcher noch die für Indol charakteristischen, zwischen D und E im Spektroskop auftretenden Linien bemerkbar sind.

Die spektroskopische Untersuchung ist jedoch ziemlich beschwerlich, zeitraubend und außerdem nicht sehr genau, da die Grenze zwischen Verschwinden und Auftreten der Linien nicht so leicht festzustellen ist und außerdem individuellen Schwankungen unterliegt.

Es erschien uns daher von Wert, die von Indol mit dem Ehrlich'schen Reagenz gelieferten Farben in anderen Lösungen, welche sich halten, zu fixieren, um so eine kolorimetrische Bestimmung des Indolgehaltes zu ermöglichen. Der Wert einer aus Fäces oder Harn gewonnenen Indollösung kann so durch Vergleich mit einer Standardlösung bestimmt werden.

Die für die Bestimmung des Indols durch Vergleich benötigte Standardlösung kann auf folgende Weise bereitet werden.

Es ist zuerst notwendig zwei Lösungen von Indol herzustellen:

A. Enthaltend 0,002 reines Indol 1000 ccm Testlösung.
B. „ 0,001 „ „ 1000 „ „

Nun löst man:

Cobalt. chlorid.	4,0
Acid. hydrochlor. . . .	1,0
Aq. dest.	100,0

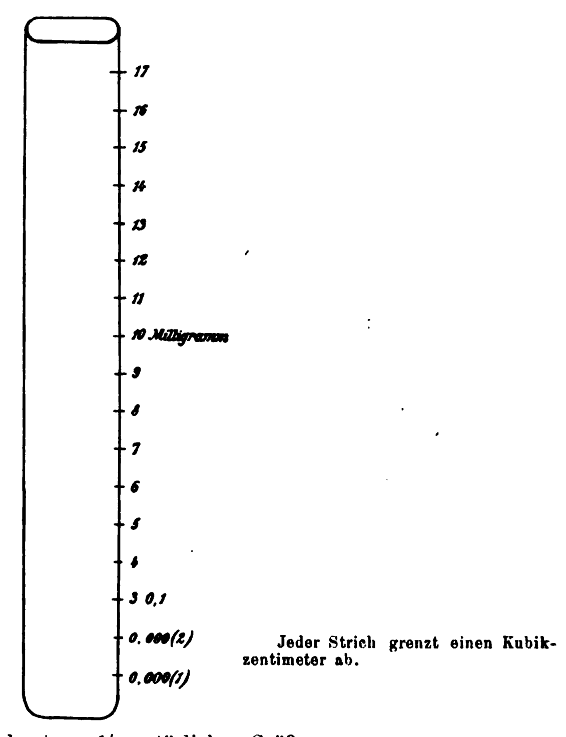
---

1) Baumstark, Archiv f. Verdauungskrankheiten. 1903. S. 201.

Diese Lösung stellt man nun durch Verdünnen mit Wasser auf denselben Farbenton ein wie A. und B. und bezeichnet demgemäß.

Die salzsaure Kobaltlösung hält sich im Dunklen aufbewahrt jahrelang. Es ist daher zweckmäßig diese Farblösungen in schwarzen Etuis zu halten.

Die Reaktion wird am besten in Hübner'schen Tuben ausgeführt. Es sind das parallelwandige Reagiergläser (von ca. $\frac{1}{2} \times 2 \times 12$ cm Dimension), welche an den Schmalseiten in Kubikzentimeter abgeteilt sind.



Indolmeter. ½ natürlicher Größe.

Die Ausführung der Reaktion geschieht am besten in derselben Weise, wie es Baumstark angibt.

5—10 g Fäces werden mit 40 g Alkohol (95 pCt. oder absolut) fein zu Schleim zerrieben, dann filtriert und das Filter mit 20 g Alkohol nachgewaschen, bis insgesamt 40 g Filtrat durchgelaufen sind. Von dieson 40 ccm Filtrat werden

8 ccm Filtrat mit
1 „ HCl und
1 „ alkoholischer Dimethylamidobenzaldehydlösung versetzt.

Hier ist jedoch zu beachten, daß beim Zusammenbringen der Flüssigkeiten dieselben gekühlt werden müssen, da sich anderenfalls die Mischung zu sehr erwärmt und dann andere Resultate gibt.

Von den 10 ccm Flüssigkeit wird nun 1 ccm in eine Tube gefüllt und mit der Standardlösung verglichen; ist der Farbenton dunkler, wie die 0,002 in 1000 enthaltende Lösung, so verdünnt man mit Alkohol, bis Farbengleichheit eintritt, und berechnet daraus den Indolgehalt.

Wir haben auch, um die Probe zu vereinfachen, ein graduiertes Röhrchen konstruiert, welches mit einer Skala für die Indolberechnung versehen ist. Man könnte dasselbe als „Indolmeter“ [1]) bezeichnen.

Wir legen eine Zeichnung des Indolmeters bei.

Mittelst der von uns beschriebenen Methode lassen sich approximative Indolbestimmuugen in den Faeces und im Harn leicht und in kurzer Zeit ausführen.

1) Das Indolmeter sowie die notwendigen Farblösungen sind bei Eimer & Amend, 205—3 Ave., New York, zu haben.

XII.

Ueber Oxydation und Spaltung innerhalb der lebendigen Substanz.

Von

Hans Friedenthal,

Berlin.

Bei der verwirrenden Mannigfaltigkeit der Prozesse, welche im Innern der Organismen ablaufen, bei der Verschiedenheit der chemischen Zusammensetzung, der wir im Reiche des Lebendigen begegnen, und bei der steten Veränderung, welche diese Zusammensetzung im Laufe des Lebens erfährt, könnte es ein aussichtsloses Beginnen erscheinen, nach einem gemeinsamen Merkmal zu suchen, welches allen im Lebensprozeß sich abspielenden chemischen Reaktionen gemeinsam ist, und doch gibt es ein solches gemeinsames Band, welches alle in der lebendigen Substanz sich abspielenden Prozesse miteinander verknüpft. Ohne Beteiligung des Wassers und seiner Ionen der Wasserstoff- und Hydroxylionen geht keine chemische Reaktion im Innern der lebendigen Substanz vor sich. Alle Organismen leben im Wasser, in fließendem Wasser, welches an Masse den größten Teil der Leibessubstanz ausmacht und zudem noch einer steten Erneuerung durch Ausscheidung und Wiederaufnahme unterworfen ist. Es ist bekannt, daß alle Lebensprozesse still stehen, wenn der Wassergehalt eines Organismus unter ein bestimmtes Maß sinkt und das latente Leben, in welchem ausgetrocknete Pflanzensamen und gewisse tierische Zellen für lange Zeiträume verharren können, hat frühzeitig die Aufmerksamkeit der Forscher auf sich gezogen. Die chemische Rolle, welche das Wasser bei allen Reaktionen in den Lebewesen spielt, wird erst unter Berücksichtigung des Zerfalles des Wassers in seine Ionen unserem Verständnis zugänglich.

Teilen wir die Stoffe, welche, abgesehen vom Wasser, die lebendige Substanz aufbauen, in zwei große Gruppen, in organische und anorganische Bestandteile, so läßt sich ohne Schwierigkeit übersehen, daß alle chemischen Reaktionen, bei welchen anorganische Stoffe beteiligt sind, nur bei Anwesenheit von Wasser vor sich gehen können. Bildung, Veränderung und Transport der anorganischen Bestandteile

der lebendigen Substanz sind an die Anwesenheit von Wasser gebunden, in welchem sie in Ionen zerfallen und durch Zusammentritt von Ionen sich bilden.

Bei der Bildung und dem Zerfall der organischen Bestandteile der lebendigen Substanz liegt die Rolle, welche dem Wasser bei jeder chemischen Reaktion zugewiesen ist, nicht so klar auf der Hand wie bei den organischen Stoffen, da hier das Auftreten von Ionen mit unsern bisherigen Hülfsmitteln nicht nachgewiesen werden kann (soweit es sich um Nichtektrolyte handelt). Eiweißstoffe, Kohlehydrate und Fette, ihre Abkömmlinge und Spaltungsprodukte können wir uns aufgebaut denken aus ihren Elementarbausteinen unter Abspaltung der Wasserionen H^+ und OH^- und in der gleichen Weise zerlegt unter Eintritt von H^+ und OH^- in das Molekül. Das einfache Schema

$$\equiv\overset{(-)}{C}R— —\overset{(+)}{H} + \equiv\overset{(+)}{C}R— —\overset{(-)}{O}H = \equiv\overset{(-)}{C}R— —\overset{(+)}{R}C\equiv + H^+ + OH^-$$

gibt ein Bild aller in der lebendigen Substanz vorkommenden organischen Synthesen, das einfache Schema

$$\equiv\overset{(+)}{C}R— —\overset{(-)}{R}C\equiv + H^+ + OH^- = \equiv\overset{(-)}{C}R— —\overset{(+)}{H} + \equiv\overset{(+)}{C}R— —\overset{(-)}{O}H$$

gibt ein Bild aller Spaltungen, soweit die Mitbeteiligung von anorganischen Elektrolyten ausgeschlossen ist.

Eine einfache Folgerung aus den obigen Annahmen ist, daß eine organische Synthese oder Spaltung auch im Reagensglase bei Abwesenheit jeder Spur von Wasser nicht gelingen dürfte wegen des Fehlens der H^+ und OH^- Ionen. Tatsächlich bleiben bei Abwesenheit des Wassers selbst solche chemische Reaktionen aus, bei welchen die bisherige Formulierung des chemischen Vorganges die Mitbeteiligung des Wassers garnicht erkennen ließ.

Nehmen wir an, daß Wasser der bisherigen Schreibweise $2H + O = H_2O$ gemäß sich bilden könnte durch direkte Vereinigung von Wasserstoff und Sauerstoff, so müßten wir Wasser von zweierlei Herkunft in der Welt unterscheiden. Neutralisieren wir eine Base durch eine Säure, so bildet sich Wasser H_2O durch Zusammenschluß der Ionen H^+ und OH^-. Diese Vereinigung von Wasserstoff und Hydroxylionen ist nun die einzige Bildungsweise für Wasser, denn völlig getrockneter Wasserstoff läßt sich mit völlig trockenem Sauerstoff nicht vereinigen, völlig trockenes Knallgas sich nicht zur Explosion bringen. Es fehlen bei Abwesenheit von Wasser die H^+ und OH^- Ionen. Für Kohle gilt das Gleiche wie für Wasserstoff. Völlig trockene Kohle läßt sich in völlig trockenem Sauerstoff nicht verbrennen. Es ist eine den Chemikern wie den Heizern von Dampfmaschinen wohlbekannte Tatsache, daß Anfeuchten der Kohle ihre Verbrennlichkeit stark befördert. Die Oxydationsformel der Kohle lautet nicht $C—O_2 = CO_2$, sondern wir müssen eine Ionenformel für die Verbrennung des Kohlenstoffes konstruieren. Vermutlich lautet die Verbrennungsformel des Kohlenstoffes

$$C\begin{smallmatrix}+\\+\\+\\+\end{smallmatrix} + 4OH^- = C\begin{smallmatrix}+OH\\+OH\\+OH\\+OH\end{smallmatrix}.$$

$C(OH)_4$ zerfällt in $H_2CO_3 + H_2O$, H_2CO_3 in $H_2O + CO_2$.

Sowohl in der Verbrennungsformel für Kohlenstoff wie in dem oben gegebenen Schema für Synthese und Spaltung findet sich eine Annahme, welche auf den ersten Blick etwas Ueberraschendes haben mag, nämlich die Annahme von 4 positiven Valenzen für den Kohlenstoff. Die Bildung des Methans und der übrigen Kohlenwasserstoffe, die Verbindung des Kohlenstoffes mit dem elektropositivsten Metall, dem Wasserstoff, läßt darauf schließen, daß dem Kohlenstoff vier negative Valenzen zukommen, sodaß die Bildung des Methans nach dem Schema

$$C^{=}_{=} + 4H^+ = CH_4$$

voraussichtlich zustande kommen wird.

Wie R. Abegg[1]) in seiner Abhandlung „Versuch einer Theorie der Valenz und der Molekularverbindungen" nachweist, ist die Annahme von vier positiven und zugleich von vier negativen Valenzen für den Kohlenstoff wie für alle vierwertigen Elemente nicht eine willkürliche, sondern eine von der Theorie der Valenzen geforderte. Abegg[2]) nimmt an, daß jedes Element sowohl eine positive wie eine negative Maximalvalenz besitzt, die sich stets zur Zahl acht summieren müssen. Ob ein Element seine positiven oder negativen Valenzen betätigt, hängt nur von der polaren Natur seiner Verbindungsgenossen ab, sodaß also Kohlenstoff außer seinen vier negativen Valenzen auch vier positive Valenzen besitzt und dem positiven Wasserstoff gegenüber als rein negatives, dem negativen Hydroxylion gegenüber als rein positives Element reagieren muß. Die tatsächliche Schwierigkeit der Verbrennung von reinem Kohlenstoff kann aus der oben aufgestellten Formel

$$\overset{+}{\underset{+}{C^{+}_{+}}} + 4OH^- = \overset{OH}{\underset{OH}{C^{OH}_{OH}}}$$

direkt abgelesen werden, ebenso die Unmöglichkeit der Vereinigung von Kohlenstoff und Sauerstoff bei Abwesenheit des Wassers und seiner Ionen. Daß die Verbindung

$$\overset{OH}{\underset{OH}{C^{OH}_{OH}}}$$

unbeständig ist und durch Wassergabe in CO_2 übergeht, steht im Einklang mit der allgemein bekannten Tatsache, daß die gleichzeitige Verbindung eines Atomes mit mehreren negativen Ionen um so schwächender auf die Haftintensität der Ionen wirkt, je größer die Zahl der gleichzeitig mit einem Atom verbundenen negativen Ionen ist.

Selbst 2 Hydroxylionen gehen mit einem Kohlenstoffatom nur eine labile, sich freiwillig umlagernde Verbindung ein, wie die Unbeständigkeit der Kohlensäure

$$O = C^{-OH}_{-OH}$$

beweist, welche nur als Anhydrid bekannt ist.

---

1) Christiania 1902. Jacob Dybwad.

2) S. 11, l. c. Die nähere Ausführung der Abeggschen Theorie und die aus ihr resultierende zusammenfassende Uebersicht über zahlreiche Tatsachen aus dem Gesamtgebiet der Chemie müssen im Original nachgesehen werden.

Die Vereinigung von Wasserstoff und Kohlenstoff mit Sauerstoff nur bei Anwesenheit von Wasser, d. h. von OH^- Ionen zwingt uns zu der Annahme, daß auch innerhalb der lebendigen Substanz der gesamte oxydative Abbau auf der Wirkung der Ionen des Wassers beruht. Es liegt der Gedanke nahe, daß auch in der lebendigen Substanz die Verbrennung der organischen Substanzen in ähnlicher Weise vor sich gehen könnte wie die Oxydation einer ganzen Reihe bekannter Verbindungen, welche sich in alkalischer Lösung, also bei Ueberschuß von Hydroxylionen, freiwillig oxydieren (autooxydabel sind). Namentlich vom Traubenzucker war es bekannt, daß er selbst in ganz schwach alkalischen Lösungen sich oxydiert, wenn für genügende Sauerstoffzufuhr gesorgt wird. Das Problem der Verbrennung der Körperbestandteile der Organismen bei niederen Temperaturen ohne Flamme ist bisher noch wenig in Angriff genommen worden und die früher so beliebten Erörterungen und Untersuchungen über das Vorkommen von aktivem Sauerstoff, welche die Verbrennung schwer verbrennlicher Substanzen in den Organismen bei niederer Temperatur erklären sollten, hatten zu keinerlei positiven Resultaten geführt. Man kann hoffen, durch Untersuchung der gleichzeitigen Einwirkung von Hydroxylionen und Sauerstoff auf die chemischen Bestandteile der Organismen ein ungefähres Bild von dem oxydativen Abbau innerhalb der lebendigen Substanz zu erhalten und wenigstens den Grad der Oxydierbarkeit der Körperbestandteile festzustellen. Schon die allerersten orientierenden Versuche zeigen, daß die Verbrennung innerhalb der lebendigen Substanz nicht auf einem Ueberschuss des Protoplasmas an OH^- Ionen beruhen kann, sondern daß dem Organismus besondere Kräfte für die Verbrennung zu Gebote stehen müssen. Die Messung des Hydroxylionengehaltes der Körpersäfte nach den verschiedensten Methoden ergibt übereinstimmende Werte, welche der Neutralität so nahe liegen, daß die Verbrennung eines Grammoleküls des am leichtesten oxydierbaren Traubenzuckers in einem Liter Blutserum Jahre in Anspruch nehmen würde, wenn die Verbrennung durch die Wirkung der OH^- Ionen allein bewirkt werden sollte. Die Reaktion des Protoplasmas muß, wie Verf. in mehreren Abhandlungen bereits ausführte, als praktisch neutral angesehen werden und es stehen den Organismen für den oxydativen Abbau der verbrennlichen Substanzen einzig und allein Enzyme zur Verfügung „Oxydasen", welche bei annähernd neutraler Reaktion und Körpertemperatur den gleichen Abbau bewirken werden, wie hohe OH^- Konzentrationen bei bedeutend höheren Temperaturen. Wir dürfen vermuten, daß uns die Oxydation durch OH^- Ionen ein ähnliches Abbild der Oxydasenwirkung bei annähernd neutraler Reaktion geben wird, wie die Verdauung mit Salzsäure uns ein Bild von der Wirkung der Pepsinsalzsäure zu geben imstande ist. Wir können das Pepsin auffassen als einen Sammler von H^+ Ionen, da Pepsinsalzsäure wirkt wie höher konzentrierte Salzsäure bei gleicher Temperatur. Es liegt nahe, auch die Oxydasen aufzufassen als Ionensammler, sodaß die Oxydasen wirken wie eine starke OH^- Lösung. In der gleichen Weise wie Pepsin den meßbaren H^+ Ionengehalt

einer Lösung nicht vermehrt, sondern stark vermindert, sodaß es auch in Lösungen, die nur spurenweis sauer reagieren, sich wirksam erweisen kann, werden wir von Oxydasen infolge ihres inneren OH⁻ Gehaltes stark oxydierende Wirkung in annähernd neutralen Lösungen erwarten können. Die spezifische Wirkung der Pepsinsalzsäure sowohl wie der Oxydasen wird verständlich, wenn man annimmt, daß die Wirkung der Ionenkonzentration in den Enzymmolekülen nur auf solche Verbindungen wirkt, welche mit den Enzymmolekülen Molekularverbindungen eingehen oder, wie man es auch mit Bredig bildlich ausdrücken kann, eine hohe Löslichkeit in den Enzymmolekülaggregaten haben. Sind obige Annahmen berechtigt, dann müssen die feinsten Erhöhungen der OH⁻ Konzentration einer Lösung, die an sich völlig gleichgültig für die Schnelligkeit der Oxydation sich erweisen würden, bei Anwesenheit von Oxydasen sich eminent wirksam zeigen. In der Tat beobachtete Zuntz, daß bei Zufuhr kohlensaurer Alkalien die Verbrennungen im Organismus sich stark beschleunigen lassen und doch bleibt dabei die Reaktion der Körpersäfte annähernd neutral. Fassen wir die Oxydasen auf als Katalysatoren der Oxydationen durch OH⁻ Ionen, d. h. als Verbindungen, durch welche nur die Geschwindigkeit von Oxydationen geändert wird, welche ohne die Anwesenheit von Oxydasen ebenfalls (nur mit anderer Geschwindigkeit) ablaufen würden, so werden wir erwarten müssen, daß die im Organismus von Oxydasen leicht angegriffenen Substanzen auch im Reagensglas durch hohe OH⁻ Konzentrationen leicht umgewandelt werden. Diejenigen Substanzen, welche selbst bei hohen OH⁻ Konzentrationen gegen Sauerstoff unempfindlich sind, werden, wenn die obigen Annahmen zutreffen, auch in den Organismen von Oxydasen nicht direkt angegriffen werden können. Die Einwirkung von OH⁻ Ionen bei Gegenwart von Sauerstoff auf die Stoffe, die wir in Organismen finden, wird in groben Zügen ein Bild geben von dem oxydativen Abbau in der lebendigen Substanz, wenn auch sicher im Verlauf der Oxydation im einzelnen, durch besondere Verhältnisse in den Organismen bedingt, sich Abweichungen werden finden lassen.

In den im folgenden beschriebenen Versuchen sollte die Frage beantwortet werden, welche Stoffe in den Organismen dem oxydativen Abbau unterliegen, während die Untersuchung über den speziellen Gang der Oxydation und über die intermediär auftretenden Oxydationsprodukte einer späteren Untersuchung vorbehalten bleiben mußte.

Es wurde zunächst der Einfluß des Luftsauerstoffes auf die kolloiden Substanzen der Organismen in alkalischen Lösungen untersucht, um zu sehen, ob auch unter den Kolloiden autooxydable Verbindungen sich finden. Die Versuche über die Verbrennung in Laugen von bekannten OH⁻ Konzentrationen bei Innehaltung einer bestimmten Sauerstoffspannung während des Versuches bewiesen, daß Eiweißstoffe, kolloide Kohlehydrate, Fette und Seifen sich selbst in Normal-OH⁻ Lösungen bei einer Sauerstoffspannung von 152 mm Quecksilber bei 38° Temperatur nicht merklich oxydieren. Absolut unangreifbar erwiesen sich die geprüften Kolloide zwar nicht für den Luftsauerstoff in alkalischer Lösung, aber es war doch die Oxydation

selbst nach mehreren Stunden kaum nachweisbar und es weisen die Versuche darauf hin, daß die kolloiden Körpersubstanzen selbst dann nicht bei 38° im Organismus mit merklicher Geschwindigkeit bei Gegenwart von OH^- Ionen oxydiert würden, wenn die OH^- Konzentration der Körpermedien auf das Millionfache des Wertes gesteigert würde, den die direkte Messung der OH^- Konzentration ergeben hat. Eine deutliche Abhängigkeit der Oxydationsfähigkeit von dem Molekulargewicht zeigte sich darin, daß die in Wasser ganz unlösliche Stärke und Zellulose nicht im geringsten angegriffen wurden, daß aber Glykogen eine sehr geringe Oxydierbarkeit erkennen ließ, und daß auch Seifen, welche ebenfalls nur kolloidale, nicht diffusible Lösungen mit Wasser bilden im Gegensatz zu den wirklich wasserlöslichen Spaltungsprodukten der Körpersubstanzen eine außerordentlich starke Resistenz gegen Oxydation erkennen ließen. Seifen sind, wie Krafft zuerst durch Fehlen einer Siedepunktserhöhung nachwies, in Wasser kolloid, in absolutem Alkohol bilden sich, wie Verf. ebenfalls mit Hülfe der Bestimmung des Siedepunktes nachwies, Doppelmoleküle, ein erneuter Hinweis auf die Tatsache, daß es eigentlich keine kolloiden Substanzen, sondern nur kolloidale Lösungen gibt.

Mit der Bezeichnung Kolloide sollen fernerhin solche Stoffe bezeichnet werden, die mit Wasser kolloidale Lösungen bilden. Die Versuchsanordnung auf Prüfung der Oxydierbarkeit der Körpersubstanzen durch OH^- und O_2 war eine verhältnismäßig einfache. In einem Thermostaten, dessen Temperaturschwankungen 0,1° C. innerhalb 24 Stunden nicht überschritten, wurde die zu untersuchende Substanz in einem mit dem Abeggschen Dämpfapparat gut ausgedämpften Kölbchen von Jenenser Glas in einer Kalilauge von bekannter Konzentration und bekanntem OH^- Ionengehalt bei 38° C. digeriert unter stetem Durchsaugen kohlensäurefreier Luft mit Hülfe eines Wasserstrahlluftsaugeapparates. Die Temperatur wurde mit Hülfe von Thermometern, die in der Reichsanstalt geprüft worden waren, abgelesen, das Fehlen jeder Spur von Kohlensäure in der durchgesogenen Luft durch eine ganze Reihe von Vorlagen sichergestellt. Die zum Durchleiten bestimmte Luft wurde zuerst durch konzentrierte rohe Natronlauge und alsdann durch zwei über meterlange Glasrohre gesogen, die mit fein gekörntem Natronkalk gefüllt waren. Die erste Flasche mit konzentrierter Natronlauge diente zum Anfeuchten der durch den Natronkalk streichenden Luft, denn es wird nach dem in der Einleitung Gesagten nur selbstverständlich erscheinen, daß trockene Kohlensäure weder von trockenem Natronkalk noch von trockenem Aetzkali absorbiert werden kann. Es fehlen die zur Bildung kohlensauren Kalis notwendigen $CO_3^{=}$ Ionen bei Abwesenheit von Wasser. Die Bildungsweise des kohlensauren Kalis wird durch die Ionenformel

$$K^+ + K^+ + CO_3^{=} = K_2CO_3$$

wiedergegeben. KOH und CO_2 können sich bei Anwesenheit des Wassers nicht zu K_2CO_3 vereinigen, da weder K^+ Ionen noch

$CO_3^{=}$ Ionen vorhanden sind. Ohne Anwesenheit von Wasser keine Reaktion.

Nach Passieren der Natronkalkröhren wurde die Luft noch einmal durch konzentrierte Natronlauge gesogen, dann durch Barytlösung und schließlich durch eine Lösung, deren osmotischer Druck gleich dem im Versuchskölbchen war. Die klare Barytlösung diente als Reagens auf quantitative Absorption der Kohlensäure in den Vorlagen. Nur solche Versuche wurden berücksichtigt, bei welchen innerhalb der ganzen Versuchsdauer, die sich in einzelnen Fällen auf 48 Stunden erstreckte, keine Trübung der Barytlauge eintrat. Die Vorschaltung einer Flasche mit gleichem osmotischen Druck, wie ihn die Versuchslösung besaß, war deshalb geboten, weil ohne diese Vorsicht bei dem Durchleiten von Luft von abweichendem Wassergehalt eine Veränderung der Konzentration der Lösungen im Versuchskolben bei der langen Dauer der Versuche hätte eintreten können. Ein Uebelstand bei Untersuchung kolloidaler Lösungen, besonders von Eiweiß- und Seifenlösungen, bestand in dem starken Schäumen, welches leicht zu Fortreißen von Lösung durch die abziehende Luft Veranlassung geben konnte. Durch sachgemäße Anbringung von Glaswollefiltern konnte diese Schwierigkeit überwunden werden, doch mußte darauf Bedacht genommen werden, daß nicht die Glaswolle mit der Lösung selber in Berührung kam, damit nicht durch Auflösen der Glasfäden in den starken Laugen Veränderungen in den anfänglich festgestellten OH^- Konzentrationen vor sich gehen könnten. Ein Mitreißen von Schaumbläschen durch die durchgesogene Luft konnte durch die Glaswollefilter mit Sicherheit vermieden werden. Bei den Versuchen mit Eiweißlösungen wurde die aus den Versuchskölbchen abgesogene Luft durch titrierte Säurelösungen geleitet, um eine Fortführung von Ammoniak mit Sicherheit konstatieren und dessen Menge quantitativ bestimmen zu können. Bei der Untersuchung stickstofffreier Stoffe war die Bildung flüchtiger Oxydationsprodukte zwar ebenfalls keineswegs ausgeschlossen, aber es erschien eine erhebliche Fortführung solcher Stoffe aus den starken Laugen durch den Luftstrom wenig wahrscheinlich.

Die Prüfung auf Oxydation im Versuchskölbchen wurde in der Weise vorgenommen, daß mit Phenolphtalein vor und während des Versuches gleiche Flüssigkeitsmengen, die den Versuchskölbchen in bestimmten Intervallen entnommen wurden, durch Titration mit Säuren auf Säurebildung während des Versuches untersucht wurden. Trat im Versuchskolben Oxydation ein, so fand sich bei der Titration eine Abnahme des Alkalis, welches nicht an Säuren gebunden war. Phenolphtalein als Indikator ist selber eine genügend schwache Säure, um selbst das Auftreten sehr schwach saurer Oxydationsprodukte mit Sicherheit erkennen zu lassen. Es empfiehlt sich, bei Anstellung von Oxydationsversuchen die Verwendung von Laugen aus Aetzkali (Alkohole deparatum) zu vermeiden, da solche Laugen niemals kohlensäurefrei gefunden werden, und sich kohlensäurefreie Laugen selbstdarzustellen, indem man metallisches Kalium neben Wasser unter

einer Glasglocke im luftleeren Raume sich spontan in Aetzkali umwandeln läßt und alsdann mit Leitfähigkeitswasser unter möglichster Vermeidung unnötigen Luftzutrittes verdünnt. Durch Gaskettenmessungen konnte Verf. feststellen, daß sich auf diese Weise Laugen herstellen lassen, deren OH^- Gehalt mit dem aus Leitfähigkeitsmessungen theoretisch geforderten OH^- Gehalt fast völlig übereinstimmt. Die Bestimmung des OH^- Gehaltes in Laugen von beliebiger Konzentration geschieht zweckmäßig und einfach vermittelst Indikatoren nach der Methode, die vom Verf. auf der Naturforscherversammlung in Kassel 1903[1]) veröffentlicht worden ist. In den vorliegenden Versuchen wurde die Reaktion der Versuchslösungen nur in Bezug auf die Zehnerpotenz des H^+ Ionengehaltes bestimmt, da eine größere Genauigkeit zwecklos erschien.

Die Konzentration des Sauerstoffes in der Atmosphäre ist konstant, sodaß die Oxydationsgeschwindigkeit für eine Sauerstoffspannung von etwa 152 mm Quecksilber untersucht wurde.

Die untersuchten Fettsubstanzen zeigten sich sehr wenig oxydabel in alkalischen Lösungen. Mandelöl in $\frac{1}{100}$ KOH suspendiert, zeigte selbst bei 18stündiger Luftdurchleitung keine merkliche Oxydation. Entsprachen z. B. vor dem Versuch 5 ccm der Lösung im Versuchskolben 4,6 ccm einer Salzsäurelösung, so entsprachen 5 ccm nach 12stündigem Luftdurchleiten bei 38° ebenfalls 4,6 ccm nach 18 Stunden noch 4,55 ccm derselben Säurelösung.

In keinem Versuche konnte eine merkliche Oxydation von Neutralfetten nachgewiesen werden. Die Spaltungsprodukte der Fette, die Seifen werden ebenfalls innerhalb von 12 Stunden nicht merklich oxydiert. Eine zweiprozentige Seifenlösung zeigte weder bei einem OH^- Gehalt von 1×10^{-2}N noch von 1×10^{-1}N noch von 1N bei 12stündigem Durchleiten eine erhebliche Oxydation. Entsprachen in einer $\frac{N}{100}OH^-$ Lösung 5 ccm vor dem Versuch 4,5 ccm einer Säurelösung, so fiel dieser Titer nur auf 4,3 ccm derselben Säurelösung innerhalb 24 Stunden und hielt sich dort während einer 48stündigen Versuchsdauer konstant. Selbst in einer Normal-OH^- Lösung konnte in 12 Stunden keine merkliche Oxydation der Seife erzielt werden. Da Seife nur mit Wasser kolloidale Lösungen bildet, im Alkohol dagegen echte Lösung stattfindet, wurde versucht, durch Alkoholzusatz eine Beschleunigung der Seifenverbrennung zu erzielen. Die Versuche zeigten aber eine gleich große Resistenz der Seife gegen OH^- und O_2 auch bei Zusatz von 45% Alkohol. Die obigen Oxydationsversuche lehren uns, daß die Verbrennung der Fette im Organismus nicht auf eine Autooxydation der Neutralfette oder der Fettsäuren selbst bezogen werden kann, sondern daß die Fette in bisher noch unbekannte Spaltungsprodukte zerlegt werden müssen, ehe sie verbrannt werden können.

---

1) Siehe auch Friedenthal, Zeitschr. f. Elektrochemie. 1904. Heft 8 und Salm, ebenda. 1904. No. 20.



Versuche von Cohnstein und Michaelis hatten bereits gezeigt, daß aus den Fetten im Blute diffusible, wasserlösliche Substanzen unbekannter Konstitution entstehen, die vermutlich der Oxydation ebenso zugänglich sein werden wie die übrigen untersuchten wasserlöslichen Spaltungsprodukte der Kolloide. Der Transport wie die Verbrennung der Fettsubstanzen in den Organismen erscheint bisher gleich rätselhaft. Substanzen, welche mit Wasser kolloidale Lösungen bilden, sind, wie die weiteren Versuche beweisen, erst nach vorausgegangener Spaltung der Verbrennung zugänglich[1].

In der Gruppe der Kohlehydrate konnte die Abhängigkeit der Verbrennlichkeit von dem Molekulargewicht am besten demonstriert werden. Die in Wasser ganz unlösliche Zellulose und Stärke wurde in Lösungen von verschiedenstem OH^- Gehalt durch O_2 nicht im geringsten angegriffen. Nach 12 stündigem Durchleiten war der Titer der Versuchslösungen unverändert geblieben. Glykogen, welches mit Wasser kolloidale, opalisierende Lösungen bildet, ist gegen OH^- selbst bei Gegenwart von O_2 recht beständig.

Entsprachen 5 ccm einer 0,3 proz. Glykogenlösung $\frac{N}{100}$KOH vor dem Versuch 4,4 ccm Salzsäure, so sank der Titer nach 12 stündiger Luftdurchleitung auf 4,2 ccm, nach 18 stündiger Durchleitung auf 4,1 ccm. Die Trommersche Probe fiel nach dem Versuch negativ aus, sodaß keine Zuckerbildung zu konstatieren war. Die ganz geringfügige Oxydation ist wahrscheinlich darauf zu beziehen, daß bei 38° die Kalilauge einen ganz geringen Bruchteil der Glykogenmoleküle spaltet und diese Spaltungsprodukte alsdann durch den Sauerstoff oxydiert werden.

Die Spaltungsprodukte der kolloiden Kohlehydrate werden rasch in alkalischer Lösung oxydiert.

Stärke mit Diastase bis zum Verschwinden der Jodprobe versetzt, ergab eine Abnahme des Titers nach 12 stündiger Durchlüftung auf fast die Hälfte. 5 ccm der Versuchslösung entsprachen vor dem

---

1) Da besonders von Pflüger die Seifen als wasserlösliche Substanzen angesehen werden, welche durch einfache Diffusion in die Darmzellen eindringen sollen, seien hier beiläufig Versuchprotokolle angeführt, welche die von Krafft zuerst festgestellte kolloidale Natur der wässerigen Seifenlösungen und die wahre Löslichkeit der Seifen in absolutem Alkohol demonstrieren. Durch Diffusionsversuche ist von verschiedenen Untersuchern die kolloidale Natur der Seifenlösungen ebenfalls außer Zweifel gestellt worden.

Im Beckmannschen Apparat bei Zugabe von 20 g Platintetraedern betrug der Siedepunkt reinsten Wassers in halbstündigen Intervallen 0,63°, 0,62°, 0,62°. Nach Hineinwerfen einer Pastille von 0,45 g betrugen die Siedepunkte 0,62°, nach 30 Minuten wieder 0,62°. Es trat bei dieser Konzentration noch kein Schäumen der Lösung ein. Die Siedepunktserhöhung des Wassers war 0°, das Molekulargewicht der Seife in Wasser also unendlich groß.

In absolutem Alkohol dagegen wurde das Molekulargewicht derselben Seife (Natrium stearinicum) zu 594,5 bestimmt.

$M = \frac{11,7 \times 4,065}{0,08} = 594,5$. Unter der Annahme von Doppelmolekülen berechnet sich das Molekulargewicht von Natrium stearinicum zu 612, gefunden wurde 594,5, also eine Abweichung von nur 2,7 %.



Versuch 6,9 ccm einer Säurelösung, nach 12 Stunden nur noch 3,7 ccm derselben Lösung. Aehnliche Abnahmen ergaben die übrigen Versuche mit den Verdauungsprodukten von Stärke und Glykogen. Am oxydierbarsten erwies sich, wie vorauszusehen war, der Traubenzucker, dessen Empfindlichkeit gegen O_2 bei OH^- Ueberschuß bekannt ist. Während Zellulose und Stärke selbst in Normallösungen von OH^- garnicht, Glykogen so gut wie garnicht angegriffen werden, oxydieren sich die diastatischen Verdauungsprodukte der Stärke (Maltose) leicht, der Traubenzucker in so hohem Maße, daß durch eine Normal-OH-Lösung bei 38° bereits Verkohlung eintritt (Braunfärbung der Lösung unter Bildung von Huminsubstanzen.)

100 ccm einer Normal-Kalilauge mit 1,8 g Traubenzucker versetzt, ergab nach wenigen Stunden der Durchlüftung bereits Braunfärbung der Lösung. Die Oxydation erfolgt mit abnehmender Geschwindigkeit, indem die Oxydationsprodukte hemmend auf die weitere Oxydation einwirken. In einer $\frac{N}{100}$ Kalilauge mit 0,3 proz. Traubenzucker sank der Titer entsprechend 5 ccm der Versuchslösung von 4,5 ccm einer Salzsäure auf 3,1 ccm, nach 12 Stunden auf 2,2 ccm, nach 18 Stunden auf 0,9 ccm, nach 24 Stunden auf 0,3 ccm, nach 36 Stunden und 0,15 ccm derselben Salzsäure nach 48 Stunden.

Im Gegensatz zu allen übrigen Körpersubstanzen sind die Oxydationsprodukte des Traubenzuckers in alkalischer Lösung bereits untersucht worden. Traubenzucker geht nach Lobry de Bruyn und van Eckenstein, Bericht der Deutschen chem. Gesellschaft 28. 3078 (1895) in alkalischer Lösung zum Teil in Lävulose und Mannose über. Bei 90° zerfällt Traubenzucker in Natronlauge, in Milchsäure, Brenzkatechin und Ameisensäure, während bei Luftdurchleitung durch die alkalische Lösung nach Framm (Pflügers Archiv 64 (575) 1896 nur Aldehyd und Ameisensäure gebildet werden. Die restlose Verbrennung von Traubenzucker zu Kohlensäure und Wasser bei Körpertemperatur scheint im Reagensglase noch nicht gelungen zu sein. Die Versuche über Oxydation der Kohlehydrate durch OH^- und O_2 ergaben das eindeutige Resultat, daß die Oxydationsgeschwindigkeit nur bei geringem Molekulargewicht eine merkliche Größe erreicht, daß aber nicht einmal zum Teil die Verbrennung des Traubenzuckers im Organismus auf eine im Protoplasma vorhandene OH^- Konzentration bezogen werden kann. Ebensowenig kann die Glykolyse, welche man bei Digerieren von Traubenzucker mit unerhitztem Serum beobachtet, auf den OH^- Gehalt des Serums bezogen werden, da die Umwandlung eines Grammoleküls Traubenzucker, wie oben erwähnt, im Liter Serum Jahre erfordern würde.

Nach Messungen der Serumreaktion mit Indikatoren schwankt der H^+ Gehalt zwischen 11 und 3×10^{-8} g H^+ im Liter bei Hunden und Pferden. Irrtümlicherweise wurde früher vom Verf. vermutet, daß Serum die gleiche Reaktion besitze wie eine gleich starke Bikarbonatlösung. In Wahrheit reagiert eine 0,009 N-Bikarbonatlösung mit einem OH Gehalt von $1{,}810^{-3}$ zehntausendmal so stark alkalisch als Blutserum von ungefähr $2 \times 10^{-7} OH^-$. Wenn Trauben-

zucker durch Bikarbonatlösung bei 38° oxydiert werden sollte, so würde er doch nicht merklich oxydiert werden durch den OH^- Gehalt der natürlichen Sera.

Der oxydative Abbau der Eiweißkörper in Harnstoff, Kohlensäure und Wasser hat bei Körpertemperatur bisher im Reagensglas nicht nachgeahmt werden können und die über Eiweißoxydation angestellten Durchlüftungsversuche haben denn auch eine überraschende Resistenz der kolloiden Eiweißlösungen gegen O_2 bei OH^- Ueberschuß erkennen lassen. Wie alle übrigen Kolloide erwies sich Eiweiß als dysoxydabel. Von Salkowski[1]) wurde an mehreren Stellen bereits darauf hingewiesen, daß die Verbrennung im Organismus nicht an den Eiweißsubstanzen, sondern fast ausschließlich an Spaltungsprodukten angreifen muß, und diese Ansicht erhält durch den Ausfall der Oxydationsversuche in der beschriebenen Anordnung eine neue Stütze. Lösungen von Hühnereiweiß in Kalilaugen von verschiedener Konzentration zeigen sich so resistent gegen Sauerstoff, daß selbst in einer Normal-OH-Lösung die Oxydationsgeschwindigkeit des Eiweißes praktisch zu vernachlässigen ist.

Im Einklang mit dem Fehlen einer merklichen Säurebildung bei Durchleiten von Sauerstoff stand der Ausfall von Versuchen, bei welchen in Esbachs Albuminimeter die Eiweißmenge vor und nach dem Versuche gemessen wurde. Hühnereiweiß und Serumeiweiß zeigten keine merkliche Oxydation in Lösungen, deren OH Gehalt von 1×10^{-3} bis 1 variierte. Kolloide Eiweißlösungen sind selbst bei hohen OH^- Konzentrationen und Körpertemperatur recht resistent gegen Sauerstoff.

Wie bei den Kohlehydraten ändern sich sofort die Resultate, wenn wir nicht die Eiweißkörper, sondern ihre Spaltungsprodukte zu oxydieren versuchen. Die Hydrolyse der Eiweißkörper durch Fermente, Trypsin und autolytisches Ferment führt zu Produkten, welche in alkalischer Lösung erheblich vom Sauerstoff oxydiert werden und wir dürfen vermuten, daß auch im Organismus die Verbrennung durch Oxydasen so gut wie ausschließlich nur an den hydrolytischen Spaltungsprodukten des Eiweißes stattfindet. Die leichte Oxydierbarkeit der Spaltungsprodukte des Eiweißes im Reagensglas erklärt die Tatsache der Schwierigkeit des Eiweißansatzes im Organismus. Da bei der Verdauung die Eiweißkörper in kleine leicht oxydable Bruchstücke zerschlagen werden, erscheint die im Körper beobachtete Verbrennung des gesamten Nahrungseiweißes in kurzer Zeit verständlich, während bei Einführung von genuinem Eiweiß in Form von Serum in die Blutbahn eines Tieres das eingeführte Eiweiß nur ganz allmählich verbraucht wird. Im Organismus wie im Reagensglase erscheint das kolloidale Eiweiß schwerer verbrennlich als seine Spaltungsprodukte. Besonders wichtig für das Zustandekommen des oxydativen Eiweißabbaues erscheint der Nachweis von karbaminsaurem Ammoniak unter den Oxydationsprodukten der tryptischen Eiweißspaltungsprodukte.

---

1) Siehe auch Salkowski. „Ueber Autolyse". Deutsche Klinik. Berlin 1903. Urban & Schwarzenberg.



Allerdings verbrennt im Organismus das Eiweiß so gut wie restlos zu Harnstoff, Kohlensäure und Wasser, während im künstlichen Verbrennungsversuch nur ein Bruchteil in karbaminsaures Ammoniak, die Vorstufe des Harnstoffes, verwandelt wird. Diese Differenz erscheint verständlich, wenn wir den hemmenden Einfluß der Oxydationsprodukte auf den weiteren Verlauf der Oxydation in Rechnung ziehen. Während im Organismus durch Enzyme das karbaminsaure Ammoniak in Harnstoff umgewandelt und so die Bildung eines Gleichgewichtes verhindert wird, muß im Versuchskolben die Oxydation mit stetig abnehmender Geschwindigkeit erfolgen und nach Erreichung eines bestimmten Gleichgewichtes praktisch stationär bleiben. Bei Zugabe eines harnstoffbildenden Enzymes zur Versuchslösung müßte auch im Versuchskolben die Oxydation weiter fortschreiten. Bei Gegenwart erheblicher Mengen von OH^- Ionen werden die im Körper gebildeten Enzyme so rasch zerstört, daß experimentell der obige Versuch nicht ausgeführt werden konnte. Eine besondere Untersuchung verdient noch die Frage nach dem Einfluß der Sauerstoffspannung auf die Oxydationsgeschwindigkeit, wofür noch weitere Versuchsreihen notwendig sind, mit Variation der Sauerstoffkonzentrationen. Die Sauerstoffspannung muß im Protoplasma bedeutend geringer angenommen werden als in der Luft, sehr wahrscheinlich geringer als die Sauerstoffspannung des venösen Blutes (30 mm Hg). Die tatsächlich beobachtete Geschwindigkeit der Verbrennung schwer verbrennlicher Substanzen im Organismus beruht weder auf hoher Sauerstoffspannung noch auf einer hohen OH^- Konzentration in den Geweben, sondern nur auf der Wirkung von Enzymen. Ohne Oxydasen findet im Organismus keine Verbrennung statt. Nach dem Ergebnis der obigen Versuche müssen wir annehmen, daß die kolloiden Substanzen auch im Organismus erst nach oder während der Einwirkung hydrolytisch spaltender Enzyme der Oxydasenwirkung zugänglich sind.

XIII.

Ueber Fruchtzucker-Diabetes und über die Gewinnung von Fruchtzucker aus anderen Kohlehydraten.

Von

Heinrich Rosin [1]),

Berlin.

Im nächstfolgenden sollen Untersuchungen mitgeteilt werden, welche geeignet sind, die Lehre von der Entstehung des Fruchtzuckers nach bestimmter Richtung hin aufzuklären.

Veranlassung zu diesen rein chemischen Feststellungen bot mir die klinische Beobachtung. Und wenn ich darüber auch bereits an anderem Orte [2]) eine Mitteilung gemacht habe, so möchte ich doch auch an dieser Stelle nochmals zunächst über meine Beobachtungen, durch welche ich den spontanen Fruchtzuckerdiabetes zum ersten Male als sicher vorkommend festgestellt habe, berichten, zumal da seit meiner ersten Publikation von anderer Seite eine Reihe bestätigender Arbeiten veröffentlicht worden sind.

Ia.

Am 30. November 1901 suchte eine 51 jährige Arbeitsfrau die Senatorsche Universitätspoliklinik auf und kam in meine Behandlung in Folge von Beschwerden, welche denen der Diabetiker entsprachen: es bestand brennendes Durstgefühl, starkes Hautjucken, namentlich nachts und besonders an den Genitalien, rheumatische Beschwerden im Arm, allgemeine Mattigkeit. Polyurie soll nur in letzter Zeit gefehlt haben. Auch familiär war die Patientin mit Diabetes belastet: eine Schwester war vor 4 Jahren an Zuckerkrankheit gestorben.

Anamnestisch ließ sich sonst noch ermitteln, daß von den Eltern her keine erbliche Belastung mit Diabetes vorlag. Ferner wurde festgestellt, daß Patientin seit einiger Zeit an Kurzatmigkeit leidet. Seit kurzem klagte sie auch über Schwerhörigkeit und Ohrenschmerzen.

Die Untersuchung der Kranken ergab neben allgemeiner Fett-

---

1) Aus äußeren Gründen mußte diese Arbeit außerhalb der alphabetischen Reihenfolge gedruckt werden.

2) H. Rosin und L. Laband, Spontane Lävulosurie und Lävulosämie. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 47. Heft 1 u. 2.

leibigkeit und Fettherz sowie einer doppelseitigen Trommelfellperforation folgenden eigenartigen Urinbefund:

Der Urin ist von normaler Farbe und Menge, spezifisches Gewicht 1026. Er ist im übrigen frei von abnormen Bestandteilen, nur ergibt er eine positive Trommersche Probe. Diese läßt, soweit die Abschätzung (nach Jastrowitz) es erlaubt, auf nicht erhebliche Menge Zucker schließen, da der Niederschlag nur gelb gefärbt ist und der Urin vor dem Erhitzen nur ein geringes Lösungsvermögen des Kupferoxydhydrats besitzt. Beim Kochen mit gleichen Teilen starker Salzsäure, der einige Körnchen Resorzin zugesetzt waren, tritt eine dunkelrote Färbung ein, welche bald einen rotbraunen Niederschlag absetzt (Seliwanoffsche Reaktion). Der Urin zeigt bei der Polarisation eine Linksdrehung von 1,0 % (auf Traubenzucker bezogen). Dem vergorenen Harne fehlt die Linksdrehung, auch gibt er keine Trommersche Probe mehr, keine Seliwanoffsche Reaktion.

Somit enthielt der Harn eine vergärbare linksdrehende Substanz. Daß daneben auch noch mehr als Spuren einer rechtsdrehenden vergärbaren Substanz vorhanden war, also Traubenzucker, konnte ausgeschlossen werden, weil die Trommersche Probe keinen stärkeren Grad von Reduktion zeigte und weil die mit dem Lohnsteinschen Gärungsacharimeter angestellte Probe keine größere Kohlensäure-Entwicklung anzeigte, als ungefähr der Quantität der linksdrehenden Substanz entsprach.

Es konnte kein Zweifel darüber bestehen, daß diese linksdrehende Substanz Fruchtzucker war. Denn eine linksdrehende gärungsfähige Substanz, die gleichzeitig die Seliwanoffsche Reaktion gibt, kann nur Fruchtzucker sein. Die gepaarten Glykuronsäuren vergären nach Paul Mayer nur in einer Menge unter 0,1 % „mit".

Wenn nun auch festgestellt war, daß die Hauptmenge der reduzierenden Substanz Fruktose war, und daß die Linksdrehung nicht etwa die Differenz zwischen in erheblicher Menge vorhandenem Traubenzucker und noch etwas reichlich anwesendem Fruchtzucker darstellte, so wurde dennoch der Möglichkeit Rechnung getragen, daß geringe Mengen Traubenzucker vorhanden sein konnten. Zur Entscheidung dieser Fragen war ein Vergleich der Ergebnisse der Titration mit Fehlingscher Lösung und der Polarisation nötig.

Bevor auf diese Prüfung näher eingegangen wurde, erschien es wichtig zur allgemeinen Orientierung der vorliegenden Art der Stoffwechselanomalie der Patientin, die von auswärts stammte und die Poliklinik nicht oft und nicht lange besuchen konnte, Fruktose einzugeben.

Nachdem der Morgenharn vom 31. November geprüft und wiederum erhebliche Linksdrehung sowie starke Seliwanoffsche Reaktion vorhanden war, erhielt die Patientin 9½ Uhr Vormittags dextrosefreie Fruktose (Schering). Es ergab sich hierbei die auffällige Tatsache, dass die Linksdrehung des Harns nicht zunahm, sondern schwächer wurde. So fiel von 10—1 Uhr, während der halbstündlich durchgeführten Untersuchungen, die Linksdrehung von 1,0 auf 0,2 % (auf Traubenzucker bezogen) herab.

Es war also durch Eingabe von Fruchtzucker nicht nur keine alimentäre Lävulosurie, die der spontanen sich hinzuaddiert hatte, zu erzielen, sondern die ausgeschiedene Fruktosemenge nahm entweder wirklich ab oder scheinbar, indem mehr Dextrose ausgeschieden wurde. Dieser Punkt konnte freilich nicht aufgeklärt werden, weil die ausgeschiedenen Harnportionen zu spärlich waren, um titriert werden zu können. Immerhin war eine Vermehrung der Dextrose unwahrscheinlich, weil die Trommersche Probe schätzungsweise nicht große Quantitäten Zucker annehmen ließ.

Der eigenartige Fall wurde nun noch einige Zeit weiter beobachtet, freilich in längeren Pausen, da die Patientin nur für wenige Tage in Berlin zu halten war und erst nach einiger Zeit von Hause wieder zurückkehrte. So kam sie auf Aufforderung am 2. Januar wieder. In ihrem allgemeinen Befinden hatte sich nichts wesentliches geändert, auch die Lebensweise war dieselbe geblieben. 2100 ccm Harn, welche sie mitbrachte, ergaben eine mässige Trommersche Probe, starke Seliwanoff'sche Reaktion und eine Linksdrehung von 0,5 (auf Traubenzucker bezogen). Am nächstfolgenden Tage brachte sie 2500 ccm Harn, welche eine starke Trommersche Probe und Seliwanoffsche Reaktion zeigten und eine Linksdrehung von 1,2 ergab. Dieser Harn wurde mit Fehlingscher Lösung titriert und reduzierte, auf Traubenzucker bezogen, entsprechend 1,4 %. Das Ergebnis der Polarisation, welche 1,2 % Linksdrehung anzeigte, betrug, auf Fruchtzucker umgerechnet, etwa 0,9 %. Es waren also noch geringe Mengen Traubenzucker, etwa 0,2 %, über den Fruktosegehalt hinaus — Fruktose reduziert Fehling'sche Lösung etwas weniger stark — vorhanden; den Hauptteil machte Fruchtzucker aus. Beide erwähnten Harnportionen wurden übrigens vergoren. Sie ergaben nach 24 Stunden keine Seliwanoffsche Reaktion, keine Linksdrehung, keine deutliche Reduktion.

War auf diesem mehr indirekten Wege die Anwesenheit nicht unbeträchtlicher Mengen Fruktose festgestellt, so gelang es nun auch fernerhin, mit Hilfe der Neubergschen Methode aus etwa 5 Liter Harn die Methyl-phenyl-hydrazinverbindung der Fruktose darzustellen. Bekanntlich fand Neuberg, daß dieses substituierte Hydrazin nur mit Fruktose, nicht mit Aldehydzuckern reagiert, unter Bildung des Methyl-phenyl-osazons. Es wurde der gesamte Harn im Vakuum bis zur Syrupkonsistenz eingedampft; der Syrup 2 mal mit 2 Liter Alkohol extrahiert; die vereinigten Alkoholextrakte wiederum im Vakuum verdunstet, vom syrupösen Rückstande eine größere Menge entnommen (ca. 50 g) und eine möglichst konzentrierte wäßrige Lösung hergestellt. Diese Mischung wurde auf Grund der Titration und Polarisation auf die vorhandene Menge von Lävulose und Dextrose geprüft. Entsprechend der berechneten Menge Fruchtzucker + Traubenzucker wurde nun die zur Herstellung der charakteristischen Verbindung nötige Menge Methyl-phenylhydrazin und die gleiche Menge 50prozentiger Essigsäure hinzugefügt. Das ganze wurde 24 Stunden stehen gelassen, und, da nur ein geringer Niederschlag sich gebildet

hatte, im Vakuum auf die Hälfte konzentriert. Es kristallisierten nun zunächst granatrotgefärbte wohlgebildete Kristalle aus, die nochmals in heißem Alkohol gelöst und nach Entfärbung mit Tierkohle nochmals umkristallisiert wurden. Jetzt waren die Kristalle, die mit etwas Aether gewaschen wurden, schön gelbrot gefärbt. Sie wurden, zur weiteren Feststellung der Identität, nach Neuberg, in einem Gemisch von Pyridin-Alkohol zu gleichen Teilen gelöst und zwar 0,2 g in 10 ccm. Nachdem jetzt die bei dieser Konzentration erforderliche Rechtsdrehung von 1° 40 Min. festgestellt worden war, wurden die Kristalle aus der Lösung durch Wasserzusatz wieder quantitativ gewonnen. Es war somit auch direkt die Lävulose als Ursache der Linksdrehung festgestellt worden; in der Tagesmenge des 3. Januar wurden 22,5 g Lävulose ausgeschieden, also immerhin nicht unbeträchtlichen Mengen, während die Traubenzuckermenge nur höchstens 5 g betrug.

Am 4. Januar erhielt die Patientin 100 g Traubenzucker. Der Harn zeigte, stündlich untersucht, Linksdrehung (auf Traubenzucker bezogen):

Um 1 Uhr . . 0,8 %
„ 2 „ . . 0,9 %
„ 3 „ . . 1,1 %
„ 4 „ . . 1,0 %

Die einzelnen Harnportionen wurden mit Hefe zur Gärung gebracht, wonach sämtliche Zuckerreaktionen verschwanden.

Am 6. Januar erhielt die Patientin 100 g Fruktose. Die Ergebnisse der Linksdrehung (auf Dextrose berechnet) waren folgende:

Um 1 Uhr . . 0,4 %
„ 2 „ . . 0,6 %
„ 3 „ . . 0,9 %
„ 4 „ . . 0,7 %

Wiederum war die stündliche Harnmenge nicht groß genug bei beiden Untersuchungsreihen, um durch Titration ein etwaiges Plus an Traubenzucker ausfindig zu machen.

Es zeigte sich also, daß, ob Traubenzucker oder Fruchtzucker gegeben wurde, immer Linksdrehung eintrat, und die Versuche lehrten, daß ein alimentärer Einfluß im erheblichen Grade durch Eingabe der beiden Zuckerarten nicht erzielt werden konnte; es wurde bei Dextrosedarreichung eine Verminderung der Linksdrehung nicht erreicht und nach der Lävuloseverabreichung nahm die Linksdrehung nicht nur nicht zu, sondern sogar ab, ein rätselhaftes Verhalten, das wir aber schon bei der ersten Darreichung der Fruktose beobachtet hatten.

Die Fruktosurie der Patientin stellte sich also in unserem Falle als eine der diabetischen nicht ganz gleichwertige Kohlenhydratstoffwechsel-Anomalie dar, da sie alimentär nicht zu beeinflussen war und in dieser Hinsicht mehr der Pentosurie ähnelte.

Neben der Harnuntersuchung wurde auch diejenige des Blutes in den Kreis der Beobachtung gezogen.

Während der zweiten Untersuchungsreihe am 2. Januar wurden durch Aderlaß 150 ccm Blut gewonnen, welches in gesättigter Sublimatkochsalzlösung (Kochsalz 10 %) derartig aufgefangen wurde, daß ebensoviel Blut ins Meßglas floß, als Sublimatlösung darin enthalten war. Nach gründlicher Mischung wurde filtriert, wobei durch das saure Sublimat die alkalische Reaktion der Blutflüssigkeit sofort aufgehoben wurde. Die Anwendung von Hitze wurde vermieden; aus gewissen, hier nicht auseinanderzusetzenden Gründen war anzunehmen, daß sofortiges Versetzen der Blutflüssigkeit mit Essigsäure oder Schwefelsäure und nachheriges Kochen einen Verlust an Fruchtzucker im Gefolge haben würde.

Das wasserklare Filtrat des Blutserums, welches natürlich einen Teil des Fruchtzuckers enthielt, während ein anderer, mit heißem Wasser auswaschbarer Teil, im Koagulum zurückblieb und, da es sich nicht um quantitative Versuche handelte, vernachlässigt wurde, wurde mit Schwefelwasserstoff unter vorsichtigem Erwärmen auf dem Wasserbade von Quecksilber befreit, nach dem Erkalten mit kohlensaurem Natron in Substanz neutralisiert, mit Essigsäure ganz schwach angesäuert und durch Zusatz von etwas destilliertem Wasser auf die ursprüngliche Menge aufgefüllt. Polarisation und Seliwanoffsche Reaktion wurden sowohl im Sublimatfiltrat, wie in der von Sublimat befreiten Lösung bestimmt. Diese letztere wurde dann noch vergoren.

Das wasserklare Filtrat des mit Sublimat gefüllten Blutserums reduzierte stark und zeigte eine Linksdrehung von 0,9 % (auf Traubenzucker bezogen). Die essigsaure Lösung des vom Sublimat befreiten ergab in Folge von Verlusten eine Linksdrehung von 0,4 %, beide ergaben eine starke Seliwanoffsche Reaktion. Nach der Vergärung fehlte diese wie jede Reduktion und Linksdrehung.

Es waren somit im Blutserum der Patientin beträchtliche Mengen Fruchtzucker vorhanden, die in Folge der Verdünnung und ungenügender Auswaschung des Koagulums mehr als das Doppelte betragen mußte, als der Polarisationsapparat angegeben hatte. Es mußte das Blutserum mindestens 1,5 % Fruchtzucker enthalten. Ob daneben auch noch Traubenzucker im Blute kreiste, was nur durch gleichzeitige Titration hätte festgestellt werden können, wurde nicht untersucht, um mit dem vorhandenen Material, wovon eine Quantität dauernd konserviert werden sollte, sparsam umzugehen.

Die Patientin wurde noch für eine dritte Untersuchungsreihe am 15. März 1902 nach Berlin geladen. Sie blieb eine Woche in der Beobachtung. Sie hatte in der Zwischenzeit abstinent inbezug auf Kohlehydrate gelebt, ihr Allgemeinbefinden hatte sich gebessert; zwar bestand noch etwas Durstgefühl, aber andere Symptome wie Hautjucken, rheumatische Beschwerden und Kopfschmerzen waren verschwunden.

Am ersten Tage der Untersuchung zeigte sich bereits, daß die Fruchtzuckerausscheidung abgenommen hatte, sie war mit Polarisation nicht mehr nachweisbar, die Seliwanoffsche Reaktion nur mäßig und nur die Titration mit Fehlingscher Lösung ergab 0,16 %; diese Reduktion war offenbar auf geringe Mengen Traubenzucker + Fruchtzucker zu schieben, welche bei der Polarisation sich nahezu aufhoben. Der Patientin wurden nun 2 Tage lang reichlich Kohlenhydrate dargereicht. Jetzt zeigte der Harn eine Linksdrehung von 0,15 %, die Titration 0,29 %. Die Ziffern waren also erheblich niedriger als früher und nicht geeignet, einen Einfluß von mit der Nahrung dargereichten Kohlenhydraten deutlich zur Anschauung zu bringen. Immerhin mußte der Kürze der Zeit halber der Entschluß gefaßt werden, der Patientin Fruktose zu verabfolgen. Am 19. März erhielt sie davon 100 g. Der zuvor geprüfte Harn zeigte 0,3 % Linksdrehung, also mehr als am Tage zuvor, und eine starke Seliwanoffsche Reaktion. Die stündlich geprüften Harnportionen, an Menge sehr gering, wurden zur Polarisation verwendet, die Titration mußte unterbleiben, nebenbei wurde noch die Seliwanoffsche Reaktion und Trommersche Probe angestellt, die Ergebnisse waren folgende:

um	10½	Uhr	0,4	%
„	11½	„	0,3	„
„	12½	„	0,1	„
„	1½	„	0,0	„

Ein alimentärer Einfluß der Fruktose konnte also wiederum hier sicher nicht beobachtet werden. Im Gegenteil, die Fruchtzuckerausscheidung nahm rapide während des Versuches ab. Ob während der Zeit Dextrose ausgeschieden wurde, konnte zwar wegen Mangel an Material an den einzelnen Portionen nicht geprüft werden, doch war dies unwahrscheinlich, da die Trommersche Probe in allen Portionen außerordentlich schwach ausfiel. Der Rest des Harns von diesem Tage, den wir sammeln ließen, ergab bei der Titration eine Reduktion unter 0,1 % und die Polarisation blieb negativ: ein merkwürdiges Verhalten, das die Fruktosurie von dem Diabetes mellitus zu unterscheiden sehr wohl imstande ist.

Es wurden dann noch am übernächsten Tage (21. März) 100 g Dextrose gegeben. Vor der Eingabe zeigte der Harn nur ein schwaches Reduktionsvermögen, eine angedeutete Seliwanoffsche Reaktion und die Polarisation fiel negativ aus. Die einzelnen Harnportionen, die übrigens in größerer Menge gelassen wurden und so titriert werden konnten, verhielten sich folgendermaßen.

Zeit	Polarisation	Titration	Seliwanoff	Trommer
9 h	0	0,1	+ minimal	+
10 h	0	0,1	+	+
11 h	0	0,133	+ !	+
12 h	0	0,14	+ !	+
1 h	0	0,133	+ ! !	+ !
2 h	0	0,1 (unter)	+ !	+

Auch Dextrose hatte also keinen nennenswerten Einfluß, jedenfalls keinen bedeutenderen, als wir bei alimentärer Glukosurie zu beobachten pflegen, auch fand keine wesentliche Fruchtzuckervermehrung statt.

Wenn wir nach diesen Untersuchungen einen Schluß ziehen wollten auf die Intensität der Erkrankung der Patientin, so mußten wir feststellen, daß die früher nicht unerhebliche Anomalie des Kohlehydratstoffwechsels bei dieser dritten Untersuchungsreihe stark im Rückgange begriffen war; nur bei vermehrter Kohlehydratzufuhr wurde vorübergehend etwas stärkere Ausscheidung beobachtet, und auch da nicht immer.

Unter diesen Umständen konnten wir zwar im Blutserum ebenfalls nicht den gleichen Befund größerer Fruchtzuckermengen erwarten, wie zu der Zeit, als wir dessen erste Prüfung vornahmen. Doch glaubten wir eine nochmalige Prüfung machen zu sollen. Es geschah dies am 22. März, an dem Tage, an welchem der Harn selbst ein negatives Resultat gezeigt hat.

Es wurden zu diesem Zwecke mittels Schröpfkopfes 35 ccm Blut gewonnen und mit Sublimatkochsalzlösung in der beschriebenen Weise sofort versetzt. Das klare Filtrat ergab eine äußerst starke Seliwanoffsche Reaktion und eine Linksdrehung von 0,4 %.

Hierauf wurde die gesamte Flüssigkeit in der oben genannten Weise vergoren. Nach der Vergärung drehte sie nicht mehr und ergab keine Seliwanoffsche Reaktion.

Im Blutserum war also noch reichlich Fruchtzucker vorhanden, jedenfalls mindestens das doppelte des nachgewiesenen, also soviel als etwa 0,8 % Traubenzucker entsprach, d. h. etwa 0,5 % Fruchtzucker, wahrscheinlich aber noch mehr, was in dem Koagulum auf dem Filter zurückgeblieben und mit ausgewaschen war.

Wenn auch die Beobachtung des interessanten Falles eine lückenhafte war, so liegt doch die Berechtigung vor, auf Grund des vorhandenen Materials diesen Fall, als ersten sicher auf Grund der modernen Untersuchungsmethoden beobachteten Fall von Fruchtzuckerdiabetes zu bezeichnen, wobei gleichzeitig ausgesprochene Fruktosämie festgestellt werden konnte. Es handelte sich um eine spontane Stoffwechselanomalie, welche alimentär nicht zu beeinflussen war.

Nur selten wird bei Dextrosediabetes durch Zufuhr von Dextrose keine vermehrte Zuckerausscheidung bewirkt. Ob in unserem Falle nur zufällig bei Lävuloseeingabe keine vermehrte Ausscheidung stattfand, oder ob dieses Verhalten für Lävulosurie charakteristisch war, konnte freilich an dem einen Falle nicht entschieden werden.

Ib.

Unser Fall gab nun aber auch Veranlassung zu prüfen, ob nicht auch der Traubenzuckerdiabetes oft oder immer eine gewisse Menge Fruchtzucker mit zur Ausscheidung bringt; verschiedene Umstände wiesen auf diese Möglichkeit hin. Einmal begegnet

man bekanntlich nicht selten Inkonsequenzen zwischen der chemischen Bestimmung des Traubenzuckers und der polarimetrischen, welche zu groß sind, um der Methode zur Last gelegt werden zu können. Ferner finden sich, wie ich feststellte[1]), bei der Benzoylierung diabetischer Harne nicht selten Differenzen vor und nach der Vergärung, die darauf hindeuten, daß die zugleich stets vorgenommene Polarisation wegen vorhandener linksdrehender Substanz zu wenig Rechtsdrehung angezeigt hatte, und diese linksdrehende Substanz mußte, weil gärungsfähig, Fruchtzucker sein.

In der Tat zeigte sich in einer großen Reihe der von uns untersuchten diabetischen Harne eine starke Seliwanoffsche Reaktion; wir fanden sie fast ausnahmslos positiv in den zuckerreicheren Harnen mit und ohne gleichzeitige Azetonurie.

Bei dieser Gelegenheit sei einer von mir angegebenen Modifikation der Seliwanoff'schen Reaktion gedacht, die sie bedeutend zu verschärfen geeignet ist.[2])

Man stellt zunächst die Probe in gewohnter Weise an, d. h. man kocht den Harn mit gleichen Teilen starker Salzsäure und etwas Resorzin; tritt Rotfärbung ein, so kühlt man ab, fügt kohlensaures Natron in Substanz bis zur Sättigung in Porzellanschälchen, gießt zurück und schüttelt mit Amylalkohol aus, dieser wird schön rot gefärbt, fluoresziert etwas grün und gibt einen Doppelstreifen in grün und blaugrün.

Da die Seliwanoffsche Reaktion für quantitative Verhältnisse nicht zu gebrauchen ist, so bestimmten wir bei solchen diabetischen Harnen, die hierfür geeignet waren, die Quantität des Fruchtzuckers durch die Differenz zwischen Titration und Polarisation und durch nachträgliche Kontrolle mittelst Vergärung. Da die Titration nach Fehling auch bei größter Uebung, wie jedermann weiß, durchaus nicht absolut genaue Werte gibt, so sind von uns nur erheblichere Differenzen berücksichtigt worden, nämlich solche, welche 0,5 % überstiegen.

Wir kamen bis zu Differenzen von 1,7 %. Es handelte sich stets um hochgradigere Fälle von Diabetes, in denen wir solch bedeutende Unterschiede fanden, welche freilich etwas eingeschränkt werden mußten, da die linksdrehende Lävulose die Ziffern der Polarisation etwas herabsetzten. Nebenstehende Tabelle mag davon ein Bild geben.

Wenn nun schon auf Grund dieser Beobachtungen festzustehen schien, daß neben größeren Mengen Traubenzucker kleinere von Fruchtzucker in den betreffenden Fällen ausgeschieden wurden, so schien es doch erwünscht, aus solchen Harnen die Lävulose direkt darzustellen. Denn obwohl die Differenzen zwischen Titration und Polarisation bei diabetischen Harnen längst bekannt sind — Römann hat schon früher eingehender darauf hingewiesen und vor kurzem hat Hesse aus Gerhardt's Klinik darüber berichtet —, so ist doch an

---

1) Rosin und Laband. l. c.

2) H. Rosin: Eine Verschärfung der Seliwanoffschen Reaktion. Zeitschr. f. physiologische Chemie. Bd. 38, Heft 5 und 6.

Lävulose früher in der Regel nicht gedacht worden. Und die obige genaue Beweisführung, welche Titration, Polarisation, die Seliwanoffsche Reaktion und das Verhalten nach der Gärung zugleich berücksichtigte, wäre doch nur eine indirekte geblieben. Wir haben deshalb das direkte Neubergsche Verfahren bei einem solchen diabetischen Harne angewendet, bei dem wir auf die oben genannte Weise Fruchtzucker nachgewiesen hatten.

Fall	Titration %	Polarisation %	Differenz auf Traubenzucker bezogen.
1	3,6	2,8	0,8
2	6,25	5,4	0,85
3	6,6	5,4	1,2
4	6,0	5,2	0,8
5	5,0	4,2	0,8
6	7,8	6,4	1,7
7	7,5	6,8	0,7
8	6.9	6,0	0,9
9	6,8	5,6	1,2
10	6,9	5,6	1,3
11	6,6	5,8	0,8
12	6,8	5,8	1,0
13	7,7	7,4	0,3
14	7,4	7,0	0,4
15	7,1	6,4	0,7
16	6,2	5,6	0,6

Es wurden zu diesem Zwecke 6 l diabetischen Harns (6,5 % Polarisation, 7,8 % Titration) im Vakuum zur Syrupkonsistenz eingedampft, der Syrup 2 mal mit 2 l Alkohol extrahiert, der Alkohol wiederum im Vakuum verdunstet, vom syrupösen Rückstand 58 g entnommen und mit Wasser eine möglichst konzentrierte Lösung hergestellt (in 50 ccm Wasser). Von der Mischung wurden 70 ccm genommen, welche auf Grund der Titration mit Fehlingscher Lösung ca. 10 g Traubenzucker und davon mindestens 1 g Lävulose enthielten. Hierzu wurden 22 g 50 % Essigsäure und ebensoviel Methyl-Phenyl-Hydrazin hinzugesetzt. Das Ganze wurde 24 Stunden stehen gelassen und, da nur ein geringer Niederschlag sich gebildet hatte, im Vakuum auf die Hälfte konzentriert. Es kristallisierte nunmehr aus der Flüssigkeit eine große Menge granatrot gefärbter schöner Kristalle aus, die nach Absaugen in Alkohol nochmals gelöst und nach Entfärbung der Lösung mit Tierkohle umkristallisiert wurden. Die mit etwas Aether gewaschenen Kristalle waren jetzt schön gelbrot gefärbt. Obwohl weder der ursprüngliche Harn mit Alkohol bis zur Erschöpfung extrahiert worden war, noch die Mutterlaugen bei der ersten Kristallisation und auch bei der Umkristallisation erschöpft waren, so betrug die Ausbeute noch 0,3 g. Dies ließ auf eine beträchtliche Menge von Lävulose im Harn schließen. Zur Feststellung der Identität wurden 0,2 g der Kristalle in Neubergschem Pyridin-Alkoholgemisch gelöst (10 ccm). Nachdem jetzt die bei dieser Kon-

zentration erforderliche Rechtsdrehung von 1,4 Min. festgestellt worden war, wurden die Kristalle durch Wasserzusatz wieder quantitativ gewonnen.

Somit war der direkte Nachweis erbracht, daß Lävulose bei Traubenzuckerdiabetes nebenbei ausgeschieden werden kann.

Es schien uns aber auch von Bedeutung, in solchen Fällen von diabetischer Fruchtzuckerausscheidung auch das Blutserum zu untersuchen.

Lävulose ist von uns zum ersten Male in dem oben genannten Falle von Lävulosediabetes in Blutserum mit Sicherheit nachgewiesen worden. Wenigstens das spontane Vorkommen von Lävulose. Bei alimentärer Lävulosurie konnten Neuberg und Strauß[1]) den Zucker im Blute nachweisen. Außerdem haben ihn indirekt beim Hunde nach Eingabe von Fruchtzucker Lépine und Boulud[2]) nachgewiesen.

Auch im Blutserum des Diabetikers ist bisher Lävulose noch nicht festgestellt worden. Wir haben deshalb in einem unserer Fälle (Fall 3) in dem mittels Aderlaß gewonnenen Blute in der bereits oben beschriebenen Weise den Traubenzucker nachgewiesen. Hier konnten wir nun sogar eine Linksdrehung von 0,4 % feststellen. Im Blutserum überwog also merkwürdigerweise der Fruchtzucker den Traubenzucker. Da bei der Behandlung das Blut doppelt verdünnt war und im Koagulum noch Zucker zurückgeblieben war, so mußte mehr als doppelt soviel, also mehr als 0,8 % Linksdrehung als der wahren Menge Fruchtzucker entsprechend angenommen werden.

Es zeigte sich also, daß auch im Blutserum des Traubenzuckerdiabetikers erhebliche Mengen von Lävulose sich finden. Zur direkten Bestimmung mittels des Neubergschen Verfahrens reichte das Material, welches in bekannter Weise auch der Vergärung unterworfen wurde, nicht aus, ebensowenig wie zur Bestimmung der Differenz zwischen Filtration und Polarisation.

Durch die vorstehenden Untersuchungen ist also zweierlei festgestellt worden:

1. Das Vorkommen eines spontanen Fruchtzuckerdiabetes (Fruktosurie und Fruktosämie);

2. das gleichzeitige Vorkommen von Fruchtzucker neben Traubenzucker im Blut und Harn bei schweren Fällen von Traubenzuckerdiabetes.

Wenn man die ältere Literatur über diesen Gegenstand einer Durchsicht unterzieht, so ergibt sich, daß Fruchtzuckerdiabetes noch niemals beobachtet worden ist. Hingegen ist beim Traubenzuckerdiabetes Fruchtzucker zwar niemals nachgewiesen, aber doch vermutet worden. Ich übergehe diese älteren unsicheren Fälle und verweise auf die Literatur in meiner oben zitierten Arbeit über spontane Lävulosurie etc.

---

1) Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 36. 1902.
2) Comptes rendus. 1901. 15. Juli u. 4. Nov.

Hingegen ist nach meiner Publikation die Literatur durch gleiche oder ähnliche Beobachtungen vervollkommnet worden.

Zunächst veröffentlichten Späth und Weil[1]) in Kürze einen ganz gleichen Fall. Der Kranke, ein Kaufmann in mittleren Jahren, starker Neurastheniker, schied anfangs Fruktose im Harn aus, welche durch die Neubergsche Methode nachgewiesen wurde. Nachdem aber der Patient seine einseitige Nahrung aufgegeben und sich einer mehr gemischten zugewandt hatte, verschwand die Lävulose unter Abnahme des spezifischen Gewichtes und kehrte trotz Eingabe von 100 g Traubenzucker nicht wieder. Die Autoren halten die Lävulosurie ebenfalls für eine besondere Stoffwechselstörung, die dem Diabetes mellitus analog ist.

Es folgte sodann eine Veröffentlichung aus der Leubeschen Klinik von Lion[2]). Der von ihm publizierte Fall unterschied sich zwar von dem unsrigen. Denn es handelte sich um eine Patientin, bei welcher Traubenzucker neben Fruchtzucker in erheblichen Mengen ausgeschieden wurde. Der Fall gehört also zu der zweiten der von uns beschriebenen beiden Hauptgruppen der Fruchtzuckerausscheidung, bei der Fruchtzucker den Traubenzucker nur begleitet. Bemerkenswert ist bei diesem Falle, daß eine Steigerung der Fruchtzuckerausscheidung nur bei vermehrter Einnahme stattfand, also anders, wie in unserem Falle von spontaner Lävulosurie, anders auch, wie ich hinzufügen darf, in meinen Beobachtungen bei Diabetes mellitus mit Fruchtzuckerausscheidung.

Eine dritte Publikation erfolgte von Schlesinger[3]) aus der Nothnagelschen Klinik. Hier handelte es sich wiederum um reine spontane Fruktosurie, während die Traubenzuckerausscheidung nicht über das physiologische Maß hinausging. Hier zeigten alimentäre Versuche, die angestellt wurden, im Gegensatz zu unserm Fall, Vermehrung der Fruchtzuckerausscheidung. Zwar blieben Amylazeen ohne Wirkung, 90 g Fruchtzucker aber vermehrten die Ausscheidungsmenge. Ferner wurden versucht Sacharose und Inulin, das Polysaccharid der Lävulose. Während bei Sacharose vornehmlich Fruchtzucker im Harn aufzufinden war und zwar erheblich mehr als bei Lävulosedarreichung, verhielt sich das Inulin vollkommen indifferent. Interessant sind auch die Untersuchungen Schlesingers bei Anwendung von Phloridzin. Denn hier wurde nicht Fruchtzucker, sondern Traubenzucker ausgeschieden; wie Schlesinger mit Recht hervorhebt, ein Beweis dafür, daß Phloridzindiabetes nicht auf einfacher Durchlässigkeit der Nierenepithelien beruht, in welchem Falle fraglos Fruchtzucker hätte ausgeschieden werden müssen, sondern daß in der Niere Zuckerabspaltung mit Auswahl stattfindet, insofern nicht der Fruchtzucker des Organismus, sondern nur der Traubenzucker, der daneben auch vorhanden gewesen sein mußte, während der Periode der Phloridzinvergiftung ausgeschieden wurde. Später trat dann

---

1) Med. Korrespondenz des Württemberg. Landesvereins. Heft 42. 1902.

2) Lion, Zur Frage des gleichzeitigen Auftretens von Fruchtzucker und Traubenzucker im Harn. Münchener med. Wochenschr. No. 26. 1903.

3) Archiv für experimentelle Pathologie u. Pharmakologie. 1903.

wieder Fruktosurie ein. Schlesinger hat auch in schweren Fällen von Diabetes bei Amylazeenzufuhr Fruchtzuckerausscheidungen konstatieren können.

Soweit das bisherige Material über Lävulosediabetes. Dasselbe würde wahrscheinlich rasch eine bedeutende Erweiterung erfahren, wenn in der Praxis bei jedem diabetischen Harne neben der chemischen Zuckerprobe auch noch zum mindesten die Seliwanoffsche Reaktion in der oben beschriebenen Weise und bei positivem Ausfall Polarisation und Vergärung vorgenommen würde. Es würde sich vielleicht zeigen, daß dem Fruchtzucker klinisch eine bedeutendere Stellung einzuräumen ist, als man noch vor kurzem anzunehmen geneigt war. Und die besondere Aufmerksamkeit muß auch dem Blutserum der Diabetiker zugewandt werden, aus dem es gelingt, Lävulose direkt in nicht unbedeutender Menge abzuscheiden, sodaß es den Anschein hat, als wenn hier der Fruchtzucker in viel reichlicheren Mengen zirkuliren könne, als er im Harn zur Ausscheidung gelangt.

II.

Daß der bei Lävulosediabetes gebildete Fruchtzucker nicht lediglich aus der Nahrung kommt, sondern im Organismus selbst seine Bildungsstätte hat, lehrt u. a. schon die Tatsache, daß eine alimentäre Beeinflussung nicht in jedem Falle möglich ist.

Es fragt sich nun, wann und auf welchem Wege tritt die Fruchtzuckerbildung ein, welches sind die Bedingungen, die bewirken, daß in der Regel nur Traubenzucker oder wenigstens überwiegend viel Traubenzucker und nur ausnahmsweise Fruchtzucker gebildet und ausgeschieden wird.

Wir kennen bereits chemische Untersuchungen, welche die Möglichkeit der Entstehung des Fruchtzuckers beleuchten. Es sind dies die bekannten Untersuchungen von Lobry de Bruyn und Alberda von Eckenstein. Diese Forscher zeigten, daß bei der Behandlung von Traubenzucker mit Alkalien neben anderen Zersetzungsprodukten (darunter auch Mannose) stets Fruchtzucker sich findet; schon fixe Alkalien üben diesen Einfluß aus.

Nun ist die Annahme allgemein, die freilich neuerdings von verschiedenen Autoren, besonders auch von Friedenthal, bestritten wird, daß Blutserum und Körpersäfte durch die kohlensauren Salze alkalisch reagieren. Diese Alkaleszenz der kohlensauren Salze in Lösungen wird bekanntlich durch Dissoziation bedingt, insofern Natriumhydroxyd-Ionen in einem bestimmten Bruchteil auftreten.

Dennoch erschien es mir unwahrscheinlich, daß lediglich diese Alkaleszenz der Gewebssäfte die Fruchtzuckerentstehung im Gefolge habe.

Weshalb tritt sie dann nicht stets und regelmäßig auf, in geringer Weise schon in normalem Harne, in stärkerem Grade beim Diabetes? Weshalb sind nur vereinzelte Fälle hierzu disponiert? Hier kann es sich eben nur um eine besondere Stoffwechselanomalie handeln und diese wiederum muß andere Ursachen der Fruchtzuckerbildung zur Voraussetzung haben, als die bei allen Individuen gleich-

mäßig vorhandene und überdies so außerordentlich geringe, wenn überhaupt bestehende Blut- und Gewebsalkaleszenz.

Ich legte mir daher die Frage vor: Gibt es vielleicht noch eine andere Bildungsweise des Fruchtzuckers als diejenige, die uns jene belgischen Forscher gezeigt haben?

Eine eigenartige Beobachtung veranlaßte mich, dieser Frage näher zu treten. Bei Untersuchungen über die Schärfe der Seliwanoffschen Reaktion, besonders in der von mir angegebenen Modifikation, hatte ich Traubenzuckerlösungen erheblicher Konzentrationen mit sehr geringen Mengen Fruchtzucker gemischt, um den Eintritt und die Stärke des Ausfalles der Reaktion zu beobachten. Mir fiel es nun auf, daß die Grenze der Reaktion bei Mischung von Traubenzucker und Fruchtzuckerlösung garnicht zu erreichen war: Auch wenn ich minimalste Fruchtzuckermengen zugesetzt hatte, trat die Reaktion deutlich auf, vorausgesetzt, daß ich mit Salzsäure und Resorzin intensiv und länger erhitzte, als bei größeren Mengen Fruchtzucker; bei einfach wäßrigen Lösungen des Fruchtzuckers ohne Gegenwart von Traubenzucker war die Grenze der Reaktion hingegen schließlich leicht zu erreichen.

Ich führte zunächst diese Erscheinung auf Unreinheiten zurück, d. h. auf Vermengungen des Traubenzuckers, den ich benutzt hatte, mit Fruchtzucker. In der Tat zeigte auch der reinste kristallisierte Traubenzucker (von Kahlbaum) rasch und leicht die Seliwanoffsche Reaktion: ich mußte daher Verunreinigung mit Fruchtzucker annehmen. Um diesen Fehler auszuschalten, kristallisierte ich mir selbst den Kahlbaumschen Fruchtzucker 2 mal um (durch Alkoholzusatz zur konzentrierten wäßrigen Lösung und mehrtägiges Stehen im Eisschrank) und erhielt ein überaus reines, wohl kristallisiertes Präparat, das ich durch kurzes Waschen mit Alkohol und Aether von der anhaftenden Mutterlauge befreite. Aber auch hier erhielt ich eine deutliche Seliwanoffsche Reaktion; freilich zeigte sich bei genauerem Beobachten ein Unterschied zwischen dem zeitlichen Auftreten der Reaktion bei Fruchtzucker- und bei Traubenzuckerlösungen. Während bei Fruchtzucker sofort beim Erreichen des Siedepunktes und in konzentrierten Lösungen auch schon vorher die charakteristische Rotfärbung auftritt, mußte bei reinen Traubenzuckerlösungen erst lange, 1—2 Minuten, intensiv erhitzt werden, wobei die Reaktion ziemlich schwach, nur wie bei ganz verdünnten Fruchtzuckerlösungen eintrat.

Zu dieser Beobachtung kam eine zweite. Ich untersuchte Glykogen, aus Hundeleber dargestellt, mit der Seliwanoffschen Reaktion, weil ich es für denkbar hielt, daß das Glykogen, zu einem geringen Bruchteile wenigstens, ein Polysacharid der Lävulose, nicht ausschließlich der Dextrose sein könnte. Es ergab sich, daß bei kurzem Erhitzen (bis eben zur Erreichung des Siedepunktes) die Reaktion negativ ausfiel, daß jedoch ein positives Resultat auftrat, wenn längere Zeit, etwa 2 Minuten, die Siedetemperatur erhalten wurde. Da starke Salzsäure schon in der Kälte aus Glykogen Traubenzucker abspaltet und gewiß bei mäßigem Erhitzen dasselbe völlig zerlegt, so erschien es mir unwahrscheinlich, daß das so verspätete Auftreten der Seliwanoffschen Reaktion etwa

darauf beruhe, daß aus dem Glykogen verspätet Fruchtzucker abgespalten worden sei, sondern ich vermutete nachträglich teilweise Umwandlung vom gebildeten Traubenzucker in Fruchtzucker.

Ich ging nun dazu über, auch das Verhalten durch Amylum in gleicher Hinsicht zu prüfen. Auch hier spaltet bekanntlich Salzsäure fast momentan Zucker ab. Stellte ich die Resorzinreaktion an, so dauerte es mehrere Minuten, bis ich eine intensive Rotfärbung erzielt hatte, viel später als die trübe Amylumaufschwemmung in eine klare dextrinzuckerhaltige Lösung übergegangen war.

Und das Gleiche endlich konnte ich bei Lösungen von zuckerfreiem Dextrin (Merck) feststellen — ich hatte selbst noch durch mehrmaliges Füllen mit Alkohol das Dextrin zuckerfrei gemacht — nämlich spätes Auftreten der Reaktion erst nach längerem Einfluß der starken Salzsäure.

Diese Beobachtungen führten mich zu der Annahme, daß der Fruchtzucker in diesen Fällen ein Produkt der Einwirkung der Salzsäure sei. Ich konnte ferner annehmen, erstens daß ein längeres Erhitzen mit starker Salzsäure hierzu nötig sei, und zweitens, daß es sich dabei um eine Umwandlung von Traubenzucker in Fruchtzucker handle, durch Umlagerung der Aldogruppe zur Ketogruppe. Reine wässrige Traubenzuckerlösungen, mit starker Salzsäure längere Zeit erhitzt, hatten stets die Fruchtzuckerreaktion ergeben. Ich nahm an, daß auch die Abspaltung von Fruchtzucker aus den Polysachariden aus dem Einflusse der Salzsäure auf einen Teil des eben abgespalteten Traubenzuckers zu erklären sei. Diese Einwirkung tritt nur allmählich und nur bei einem kleinen Bruchteil des vorhandenen Traubenzuckers ein, und so verstreicht stets ein gewisser Zeitraum beim Erhitzen mit Salzsäure, bis die Reaktion deutlich wird.[1])

Wenn nun auch kein Gund vorliegt, die Zuverlässigkeit der Resorzinreaktion unter Einwirkung der von mir angegebenen Kautelen zu bezweifeln, so konnte ich mich zum sicheren Nachweis dieser so eigenartigen Bildungsweise des Fruchtzuckers nicht mit einer einfachen Farbenreaktion begnügen, umsomehr, als die Beobachtung in einem gewissen Widerspruch stand zu früheren, die sich mit der Fruchtzuckerentstehung beschäftigten. Auf Grund dieser war ja die Annahme gerechtfertigt, daß gerade die Einwirkung von Alkalien auf Traubenzucker die Substanz hervorrufe. Nun sollte es im Gegensatz dazu eine Säure bewirken!

Ich habe deshalb nach dem voraufgegangenen Reagenzglasversuche größere Mengen von Substanz der Einwirkung von Salzsäure ausgesetzt und daraus Fruchtzucker direkt mittels der Neubergschen Methode als Methylosazon dargestellt.

Zuerst verarbeitete ich $^1/_4$ Pfd. Amylum purissimum, nachdem ich

---

1) Ein Reagensglasversuch zeigt diese Verhältnisse sehr deutlich: nimmt man eine chemisch reine fruchtzuckerfreie Traubenzuckerlösung und füllt davon in 2 Reagenzgläser, fügt sodann zu dem einen starke Salzsäure und erhitzt dieses etwa 5 Minuten lang, läßt erkalten, und stellt dann in beiden Gläsern die Seliwanoff'sche Reaktion ein, so fällt dieselbe in dem mit Salzsäure erhitzten momentan positiv und sehr viel stärker aus, als im andern.



mich überzeugt hatte, daß die wässrige Aufschwemmung, wenn sie einige Zeit gestanden hatte, nicht etwa fruchtzuckerhaltig war. Ich erhitzte das Amylum mit einer Salzsäurelösung von 10 %, indem ich davon soviel zusetzte, bis ich bei gelindem und vorsichtigem Erhitzen zunächst auf dem Wasserbade die gesamte Stärke gelöst hatte. Hierauf setzte ich soviel Salzsäure hinzu, wie die Quantität der Stärkeaufschwemmung betragen hatte, erhielt die Flüssigkeit über der freien Flamme 1/2 Stunde im Sieden und fügte dabei zeitweilig etwas Salzsäure hinzu, um eine stärkere Konzentration zu verhindern. Nach dem Kochen überzeugte ich mich durch Hinzufügen einiger Körnchen Resorzin von dem Vorhandensein einer intensiven Seliwanoffschen Reaktion. Dann stumpfte ich die Salzsäure vollkommen mit Bleikarbonat ab, konzentrirte das Filtrat davon, welches gelb gefärbt war, im Vakuum bis zum dünnen Syrup, fügte unter Umrühren allmählich das 10 fache Volumen starken Alkohols und etwas Aether hinzu uud ließ 24 Stunden abstehen, um den im Alkoholäther etwas schwerer löslichen Traubenzucker zu einem Teil wenigstens vom Fruchtzucker abzutrennen. Das Filtrat dampfte ich nunmehr im Vakuum zur Entfernung des Alkoholäthers ein und nahm den Syrup mit soviel Wasser auf, bis er vollkommen flüssig war. Die nunmehr dunkelbraunrot gefärbte Flüssigkeit entfärbte ich möglichst mit Knochenkohle, sodaß ich eine mehr hellbraune Lösung erhielt.

Sodann titrierte ich einen kleinen Teil mit Fehlingscher Lösung und polarisierte einen anderen, um durch die Differenz der Ergebnisse ein ungefähres Bild von der Fruchtzuckermenge zu bekommen. Es stellte sich heraus, daß dieselbe stets im Vergleich zum Traubenzucker gering war. Da die Lösung sehr traubenzuckerreich war, so mußte ich Titration und Polarisation an mindestens 5 fach verdünnter Lösung vornehmen. So ergab ein Versuch eine 16 % Traubenzucker haltige Lösung mit höchstens 1,2 % Fruchtzucker, wobei es nur um ungefähre nicht ganz genau quantitative Bestimmungen handelte. Nach solchen Vorbestimmungen wurde dann nach der Neubergschen Methode verfahren. 30 ccm der Flüssigkeit wurden mit Phenyl-Methyl-Hydrazin und der gleichen Menge 50 proz. Essigsäure versetzt, und zwar mit soviel, als der Titration mit Fehlingscher Lösung (auf Traubenzucker berechnet) entsprach, da es notwendig ist, stets soviel Methyl-Phenyl-Hydrazin hinzuzusetzen, als Gesamtzucker vorhanden ist. Nach 24 Stunden war der Frucktzucker in Form kristallinischer Massen innerhalb der zugleich ausgefallenen Schmieren vorhanden, wurde durch Absaugen davon befreit und unter Entfärbung mit Tierkohle umkristallisiert. Die Identität der Kristalle als Methylosazon der Fruktose wurde in der oben angegebenen Weise nachgewiesen.

Die in obigem Versuche erhaltene Substanz wurde auch noch einer Stickstoffbestimmung unterworfen:

0,2008 g Substanz ergaben 25,1 ccm N bei 15° und 759 mm.

Gef. N = 14,62 %
Ber. N = 14,67 %
für $C_{20} H_{26} N_4 O_4$.

Auf diesem Wege gelang es mir, die Darstellung von Fruchtzucker aus der durch Sieden mit starker Salzsäure behandelten Stärkelösung nachzuweisen. Quantitative Bestimmungen habe ich nicht vorgenommen, da dieselben wertlos sein mußten. Denn darüber konnte kein Zweifel bestehen, daß die Menge des gebildeten Fruchtzuckers lediglich abhängig war von der Stärke der Salzsäure, der Intensität der Erhitzung und von der Dauer derselben.

Ich habe sodann das gleiche Verfahren mit Dextrin vorgenommen, welches ich, wie bereits oben erwähnt, durch mehrfaches Ausfällen aus Alkohol von jeder Zuckerbeimengung befreit hatte; das Präparat selbst war Dextrinum purissimum Merck. Auch hier dasselbe Verfahren mit dem gleichen Ergebnisse: Methylosazon der Lävulose.

Die Verarbeitung großer Mengen von Glykogen war, da mir ein größeres Material davon nicht zu Gebote stand, nicht ausführbar, übrigens nach den voranstehenden Untersuchungen sicher auch nicht nötig.

Nunmehr aber hielt ich es für nötig, Traubenzuckerlösungen selbst dem gleichen Verfahren zu unterwerfen. Da es selbstverständlich darauf ankam, absolut reinen, fruchtzuckerfreien Traubenzucker zu verarbeiten, so benutzte ich das Kahlbaumsche, als reinsten Traubenzucker käufliche Präparat. Aber wie erwähnt, ich mußte dies selbst noch umarbeiten. Es ist nicht ganz weiß, sondern schwach gelblich gefärbt, seine Lösungen sind, wie ich mich überzeugte, etwas fruchtzuckerhaltig. Ich habe deshalb dieses Ausgangsmaterial durch zweimaliges Fällen mit Alkohol absolut rein in schneeweißen Kristallen dargestellt. Die konzentrierte wäßrige Lösung versetzte ich mit dem 10 fachen Volumen Alkohol absolutus und ließ sie dann mehrere Tage im Eisschrank zum Auskristallisieren abstehen.

Die Lösung des so dargestellten Traubenzuckers erwies sich als fruchtzuckerfrei, d. h. seine Lösung ergab keine positive Resorzinprobe, wenn nur einmal aufgekocht wurde; erhielt man jedoch die Flüssigkeit auch nur 1 Minute im Sieden, so begann zunächst eine schwache Rotfärbung, die beim Zuwarten sich verstärkte, beim längeren Erhitzen noch intensiver wurde.

Ich bereitete mir nun aus 50 g reinen Traubenzuckers eine konzentrierte wässrige Lösung und behandelte sie genau wie die Amylumlösung mit der einzigen Abweichung, daß ich 4 Stunden lang statt einer halben die Flüssigkeit im Sieden erhielt. Es gelang auch hier nach dem Neubergschen Verfahren, das Methylphenylosazon des Fruchtzuckers in schönen Kristallen zu erhalten.

Somit hatte ich festgestellt, daß durch Erhitzen mit starker Salzsäure sowohl aus den Polysachariden als aus Traubenzucker selbst Fruchtzucker bereiten lässt, daß also durch diesen Vorgang eine Umlagerung der Aldogruppe in die Ketogruppe stattfindet. Lobry de Bruyn und Alberda von Eckenstein hatten gezeigt, daß bei der Behandlung mit Alkalien neben Fruchtzucker andere Zersetzungsprodukte, braune Farbstoffe und vor allem Mannose sich bildet. Ich selbst konnte bei einem Versuche mit Säure, den ich vornahm,

Mannose nicht feststellen, auch waren die gebildeten Farbstoffe verhältnismäßig gering, freilich blieb eine Gelb- oder Gelbbraunfärbung der Flüssigkeiten niemals ganz aus.

Bei der Frage nun, auf welche Weise diese Umlagerung bei dem Verfahren statthabe, waren zweierlei Möglichkeiten gegeben. Entweder mußte der Einfluß der Salzsäure verantwortlich gemacht werden oder es konnte die Erhitzung allein schon die Ursache für die Umlagerung bilden. Es gibt Beispiele genug in der Chemie, daß lediglich durch Hitzewirkung ohne sonstige reaktive Substanzen Umlagerungen der Moleküle stattfinden; konnte ich selbst doch zeigen[1]), daß man Indigorot aus Indigoblau lediglich durch Sublimation herstellen könne.

Ich habe deshalb reine, konzentrierte, freie Traubenzuckerlösungen mehrere Stunden lang im Rückflußkühler im Sieden erhalten. Auch hier fand sich, nachdem die Flüssigkeit eine schwach gelbe Färbung angenommen hatte, eine positive Seliwanoffsche Reaktion.

Obwohl alkalifreies, mit Salzsäure ausgekochtes Jenenser Glas verwendet worden war, so wollte ich doch dem Einwand begegnen, daß vielleicht Spuren von Alkali vorhanden gewesen waren, welche die Reaktion bedingt hätten, ich nahm deshalb einen Kupferkolben, den ich durch mehrfaches Erhitzen mit Methylalkohol über dem Lötrohre reduziert und völlig oxydfrei gemacht hatte. Aber auch hier trat nach mehrstündigem Erhitzen der konzentrierten wässerigen Traubenzuckerlösungen eine deutliche momentane Resorzinreaktion auf. Ich unterwarf nun die Lösung wiederum dem Neubergschen Verfahren und konnte an den schönen ausgebildeten Fruchtzuckerkristallen die Identität durch Bestimmung des Schmelzpunktes feststellen.

Lediglich durch Einwirkung der Hitze gelingt es also, aus Traubenzucker Fruchtzucker herzustellen, freilich nur in geringen Mengen. Es besteht kein Zweifel, daß die Anwesenheit starker Salzsäure den Prozeß vermehrt, die Umlagerung der Aldo- zur Ketogruppe also beschleunigt.

Somit ist auch eine andere Möglichkeit für die Entstehung von Fruchtzucker gegeben, als sie durch den Nachweis des Einflusses von Alkalien gegeben war. Es scheint mir übrigens wahrscheinlich, daß die Polysacharide erst über Traubenzucker hin, nicht direkt zu Fruchtzucker umgewandelt werden; es bildet sich also z. B. aus Glykogen durch Einwirkung heißer, starker Salzsäure erst Traubenzucker, dann aus diesem eine gewisse geringe Quantität Fruchtzucker. Denn unterbricht man das Verfahren bei ganz schwachem Erhitzen, so läßt sich wohl schon Traubenzucher, aber noch kein Fruchtzucker nachweisen.

Es fragt sich nun, ob im Tierkörper Vorgänge stattfinden können, welche diesem Verfahren ähneln und für die im Blute und im Harn unter Umständen nachweisbare Lävulose verantwortlich gemacht werden können.

Der von mir angegebene Weg der Gewinnung von Lävulose ist

1) Virchows Archiv. 1891.

derjenige der Hydrolyse. Dabei ist es freilich im einzelnen nicht ohne weiteres klarzulegen, wie der Mechanismus der Umwandung der Aldogruppe in die Ketogruppe stattfindet. Bekanntlich aber finden hydrolytische Prozesse im Tierkörper als Ausdruck von Ferment- und Enzymwirkung überaus häufig statt. Es läßt sich deshalb vermuten, daß wir uns auch im Organismus die Entstehung von Fruchtzucker nur auf hydrolytischem Vorgängen beruhend vorstellen müssen. Die Annahme, daß lediglich die, übrigens wie erwähnt, angefochtene, sehr geringe Alkaleszenz der Gewebe an der Bildung des Zuckers aus Traubenzucker Schuld haben könnten, erscheint um so unwahrscheinlicher, da diese Alkaleszenz jedenfalls stets die gleiche, das Auftreten von Fruchtzucker in größeren Mengen aber, wie meine Beobachtungen und diejenigen anderer Autoren nach mir ergeben haben, an bestimmte Anomalien des Stoffwechsels gebunden sind.

Denkbar wäre es, daß gewisse Anomalien der Hydrolyse in der Leber und Muskel zur vermehrten Fruchtzuckerproduktion führen. Die Untersuchungen von H. Strauß, H. Sachs, Strauß und Neuberg haben gezeigt, daß bei Erkrankungen der Leber Fruchtzucker nach Einführung zu einem beträchtlichen Teile als solcher wieder ausgeschieden wird. Wenn es sich nun auch in den von von mir beobachteten Fällen nicht um alimentäre Lävulosurie handelt, und wenn auch in den eben angeführten Untersuchungen nur die Zerstörungskraft, die Glykolyse des Fruchtzuckers auf die Lebererkrankung zurückgeführt wird, während von einer Anomalie der Hydrolyse nicht die Rede ist, so findet doch jedenfalls die Abspaltung der Monosacharide aus dem Glykogen ebenfalls in der Leber und ferner in den Muskeln statt. So kann man auch dort den Sitz der Stoffwechselstörung vermuten.

Man kann jedoch auch eine andere Vermutung haben. Es ist möglich, daß in den Fällen von Lävulosediabetes ein Teil des Glykogen nicht als Polysacharid des Traubenzuckers, sondern des Fruchtzuckers deponiert wird. Dann würde die Hydrolyse nicht über Traubenzucker hinweg, wofür freilich manches in meinen Beobachtungen spricht, sondern direkt Fruchtzucker abspalten [1]).

Ich habe zu diesem Zwecke noch im Verein mit Herrn Dr. Ludwig Laband folgendes Experiment vorgenommen. Einer Katze wurden nach voraufgegangener kohlehydratfreier Kost durch mehrere Tage täglich fast ausschließlich Lävulose neben wenig Milch und Fleisch gegeben, bis nach etwa 8 Tagen ein aufgetretener Darmkatarrh die Fortsetzung der Lävulosedarreichung verhinderte. Hierauf wurde das Tier getötet und Leber und Muskel auf Glykogen verarbeitet. Es ergab sich eine Ausbeute von ca. 8 g Glykogen. Dieses Glykogen wurde der Einwirkung von diastatischem Ferment (Merck) ausgesetzt; in der ersten Stunde fand sich nur Traubenzucker, nach mehreren Stunden aber bereits bedeutende Mengen von Fruchtzucker,

1) Der oben angegebene längere Zeitverlust bei der Entstehung von Fruchtzucker aus Polysachariden, nachdem schon vorher Traubenzucker nachweisbar sich gebildet hat, müßte dann so erklärt werden, daß die Lävulosebildung etwas später einsetzte, als die der Dextrose.

die hier ohne Hitzewirkung und ohne Säureeinfluß entstanden waren. Ob nun die gebildete Lävulose durch das Ferment direkt aus dem Glykogen oder nur indirekt über Traubenzucker hin gebildet wird, ist auch bei diesem Experiment nicht ohne Weiteres klarzulegen.

Man wird übrigens, und das sei zum Schluße nochmals besonders hervorgehoben, das Vorhandensein von Lävulose neben Dextrose nur dann als gesichert gelten lassen können, wenn die Flüssigkeit ohne längere Einwirkung von hydrolytischen Agentien und bei saurer Reaktion die Seliwanoffsche Reaktion momentan und ohne längeres Erhitzen ergibt, oder wenn gar Linksdrehung durch gärungsfähige Substanz nachgewiesen werden kann. Diabetische Harne, welche nicht momentan mit Resorzin-Salzsäure reagieren, sondern erst nach Kochen von 1—2 Minuten, enthalten keinen freien Fruchtzucker. Der entstandene Fruchtzucker ist aus Traubenzucker umgewandelt. Nach dieser Seite hin ist bei der Feststellung von Lävulosediabetes, falls nicht der Zucker direkt als Methylosazon dargestellt wird, die größte Vorsicht zu üben.

Weitere Untersuchungen müssen lehren, mit welcher Häufigkeit und in welchen Quantitäten Fruchtzucker bei Diabetes neben Traubenzucker ausgeschieden wird, und wie häufig der reine Fruchtzuckerdiabetes vorkommt. Von besonderem Werte aber werden solche Untersuchungen sein, welche die genauere Art und Weise des Chemismus seiner Entstehung im Tierkörper nachweisen können. Vielleicht ist die von mir angegebene Möglichkeit seiner Entstehung ein Hinweis für derartige Untersuchungen.

XIV.

Beitrag zur Frage des Verhaltens der Chloride im Körper, ihrer Beziehung zur Oedembildung und ihrer Bedeutung für die Diätetik bei Nephritis.

(Aus der inneren Abteilung von Dr. med. T. v. Dunin im Krankenhause Kindlein Jesu zu Warschau.)

Von

Mieczyslaw Halpern,

Assistenten der Klinik.

Die Frage des Verhaltens verschiedener Harnbestandteile bei Nierenerkrankungen bleibt noch heute Gegenstand zahlreicher Untersuchungen, und zwar hat man in dieser Beziehung in den letzten Jahren besonders den Mineralverbindungen und speziell dem Kochsalz Aufmerksamkeit gewidmet.

Die älteren Untersuchungen über die Ausscheidung der Chloride durch die erkrankten Nieren haben nach v. Noorden, Fleischer, Rosenstein u. a.[1]) ergeben, daß die bei Nephritis ausgeschiedene Kochsalzmenge meistens der aufgenommenen entspricht: das sollte also beweisen, daß die Durchgängigkeit der Nieren für Kochsalz bei dieser Erkrankung vollkommen normal bleibt. Eine ungenügende Kochsalzausscheidung konnte nur in denjenigen Perioden der genannten Krankheit gefunden werden, wenn eine beschränkte Ausscheidung von Stickstoff resp. Harnstoff vorhanden war, während das letztere auch ohne gestörte Kochsalzelimination bestehen konnte.

In der neuesten Zeit spricht sich auch Soetbeer[2]) für das Bestehen eines Parallelismus zwischen der Kochsalz- und Stickstoffausscheidung bei Nephritis aus. Die meisten Autoren teilen jedoch heute solche Auffassung nicht mehr, indem sie behaupten, daß bei verschiedenen Formen von Nierenentzündung eine mehr oder weniger ausgesprochene Kochsalzretention in Folge von mangelhafter Ausscheidung stattfinden kann, was seinerseits eine klinisch-pathologische Bedeutung hat. So fand schon vor mehreren Jahren Bohne[3]) in einigen Fällen

---

1) v. Noorden, Lehrbuch der Pathologie des Stoffwechsels. 1893.

2) Soetbeer, cit. nach Mohr l. c.

3) Bohne, Ueber die Bedeutung der Retention von Chloriden im Organismus für die Entstehung urämischer und komatöser Zustände. Fortschritte der Medizin. 1897. Bd. XV. No. 4.

von Nephritis eine bedeutende Kochsalzretention, besonders beim Bestehen urämischer Symptome; die gestörte Kochsalzausscheidung soll nach diesem Autoren von großer prognostischer und diätetischer Bedeutung sein, indem ihr Zusammenhang mit der Entstehung der Urämie nicht zu leugnen sei. Obwohl auch von anderen Autoren[1]) eine im allgemeinen stärkere Retention und speziell der organischen Mole eben bei Urämie konstatiert werden konnte, doch hat sich die Auffassung Bohnes über die Bedeutung der Kochsalzretention für die Entstehung urämischer Zustände nicht erhalten, da nicht immer der genannte Zusammenhang zwischen der Chlorretention und der Urämie festzustellen war [Hoffmann[2])]. Die Tatsache aber, daß bei Nephritis wirklich oft eine Retention der Chloride stattfindet, konnte mehrmals konstatiert werden.

Darauf machten zunächst die Autoren, die sich mit den kryoskopischen Untersuchungen des Harns beschäftigten, mehrmals aufmerksam (v. Koranyi u. a.), besonders aber zeigten die Untersuchungen bei einseitigen Nierenerkrankungen (Albarrand und Bernard, Casper und Richter, Kövesi und Illyes[3], daß der Harn, welcher aus der erkrankten Niere stammt, weniger Kochsalz enthält, als der gleichzeitig von der gesunden Niere abgeschiedene. Dann wurde zum Studium des Kochsalzverhaltens bei doppelseitigen Nierenerkrankungen eine besondere Methode ausgearbeitet, und zwar untersuchte man den Kochsalzgehalt des Harns einerseits bei einer gewöhnlichen, aber konstanten Diät und andererseits nach Zulage einer überschüssigen Kochsalzmenge zu derselben Nahrung.

Marischler[4]) teilte seine Untersuchungen in je 3 Perioden von je dreitägiger Dauer ein und suchte während der ersten Periode den Kranken in Stickstoffgleichgewicht zu bringen; während der zweiten bekam der Kranke je 6 g Kochsalz pro die entweder in Pulverform mit Wasser oder ohne Wasser oder in 1 Liter destillierten Wassers gelöst; die dritte diente schließlich als Nachperiode. Er untersuchte in dieser Weise 6 Fälle von parenchymatöser und 1 Fall von interstitieller Nephritis und kam zu folgenden Schlüssen: 1. daß die Nieren bei parenchymatöser Nephritis sogar bei kleinen Urinmengen für Kochsalz gut durchgängig sind, 2. daß eine eventuelle Verminderung der Kochsalzausscheidung als Folge der Wasserretention zu betrachten ist, und 3. daß die Kochsalzzulage bei parenchymatöser Nephritis sogar bei gleichzeitiger Vergrößerung der Wasserzufuhr, keine dieser Zufuhr entsprechende Harnvermehrung hervorruft im Gegensatz zur interstitiellen Nephritis, bei der unter diesen Umständen sogar ein Wasserverlust stattfinden kann. Doch scheint mir die Bestimmung der Wasserbilanz nach dem Unterschiede zwischen der Menge des eingeführten

---

1) Kraus, Ueber den Wert der funktionellen Diagnostik. Deutsche med Wochenschr. 1902. No. 49.

2) Hoffmann, cit. nach Mohr l. c.

3) Cit. nach Strauß, l. c.

4) Marischler, Ueber den Einfluß des Kochsalzes auf die Sekretïon der erkrankten Nieren. Pam. Tow. Lek. War. 1902. H. 1 und Boas Archiv. Bd. VII. H. 4 u. 5.

Wassers einerseits und der im Harn und Kot ausgeschiedenen Wassermenge andererseits, wie es Marischler getan hat, nicht ganz einwandsfrei zu sein, da sie den Wasserverlust durch Lungen und Haut ohne Berücksichtigung läßt. Genauer ist es, über die Ausscheidung des Wassers nach den Schwankungen des Körpergewichts zu beurteilen, besonders mit Rücksicht darauf, daß wir bei diesbezüglichen Untersuchungen im allgemeinen mit kurzdauernden Zeitperioden zu tun haben. Solcher Methode bedienten sich die französischen Autoren und ihnen bin ich in den weiter beschriebenen Untersuchungen gefolgt.

Aehnliche Untersuchungen führte auch Steyrer[1]) aus. Er fand zunächst, daß bei Leuten mit gesunden Nieren sowohl die Harnmenge, als auch der prozentuale und absolute Kochsalzgehalt des Harns nach Kochsalzzulage stets anwächst. Bei Nephritikern dagegen war diese Steigerung der Wasser- und Kochsalzausscheidung meistens sehr wenig ausgesprochen: Sie trat viel später als bei gesunden ein und konnte in manchen Fällen gar nicht nachgewiesen werden; daraus ist zu schließen, daß bei chronisch-parenchymatöser Nephritis eine Kochsalzretention stattfinden kann.

Claude und Manté[2]) haben sogar bemerkt, daß sich bei so einer Kochsalzzulage die verschiedenen Nephritisfälle sehr verschieden verhalten können; sie teilen deshalb alle Nephritiden auf Grund dieser Unterschiede in vier folgende Gruppen ein: zu der ersten gehören solche Fälle, bei denen die Kochsalzausscheidung normalerweise vor sich geht und auch keine Störungen in der Ausscheidung anderer, nicht chlorhaltiger Harnbestandteile, wie des Gesamtstickstoffs, des Harnstoffs etc. zu finden sind. In solchen Fällen ist die Prognose sogar trotz reichhaltiger Albuminurie günstig, und die Ernährung bedarf in diesen Fällen keiner besonderen Aufmerksamkeit. Die zweite Gruppe umfaßt solche Fälle, bei denen die Darreichung einer überschüssigen Kochsalzmenge zwar eine gewisse Steigerung der Harnmenge hervorruft, vermehrt aber die ausgeschiedene Kochsalzmenge nicht, während die Achloride gut und sogar im Ueberschuß ausgeschieden werden. In diesen Fällen ist die Prognose sehr ernst. alle hierher gehörenden Fälle der genannten Autoren endigten letal in relativ kurzer Zeit. Zu der dritten Gruppe gehören Fälle mit fast normaler Kochsalzausscheidung, aber mit einer gesteigerten Elimination der Achloride nach der Kochsalzzulage. Solche Kranken bedürfen schon einiger Beobachtung und müssen hauptsächlich mit Milch ernährt werden, obwohl noch die Milchkur mit einigen Kautelen von Zeit zu Zeit unterbrochen werden kann. Die vierte und letzte Gruppe endlich umfaßt diejenigen Fälle, bei denen die vermehrte Kochsalzausscheidung nach der Kochsalzzulage mit Verspätung eintritt und ohne gesteigerte Ausscheidung des Wassers und der Achloride einhergeht. Bei solchen Kranken droht die Gefahr der Urämie und deshalb müssen sie dauernd mit Milch ernährt werden.

1) Steyrer. cit. nach v. Kozicakowsky l. c.

2) Claude et Mauté. De la chlorurie expérimentale dans les néphrites. Soc. méd. des hôpitaux. 1902. 2 mai.

Nach Achard[1]) und seinen Mitarbeitern (Loeper, Laubry u. A.) findet die am meisten ausgesprochene Kochsalzretention bei akuter Nephritis statt; bei der subakuten ist sie viel schwächer, und bei der chronischen kann sie nur während der Exazerbationen und besonders beim Vorhandensein urämischer Symptome festgestellt werden; in der Zwischenzeit dagegen soll der Körper ganz normal die Chloride ausscheiden können. Die genannte Kochsalzretention stellt aber nach Achard nichts für die Nephritis Charakteristisches dar. Er[2]) untersuchte nämlich in derselben Beziehung die verschiedensten Krankheiten, unter denen sich auch die akute Nephritis befand, und konnte feststellen, daß im Gegenteil zum normalen Körper fast in keinem von den untersuchten Fällen, welche die kroupöse Pneumonie, die Herzkrankheiten, Nephritis, Abdominaltyphus, akuten Gelenkrheumatismus, Ikterus, akute Tuberkulose, Schwindsucht und Magenkarzinom betrafen, eine Steigerung der ausgeschiedenen Kochsalzmenge nach Kochsalzzulage konstatiert werden konnte. Dasselbe Resultat erhielten Achard und Laubry[3]) nach subkutanen Kochsalzinjektionen in Form von 7—10 prom. Lösung. Obwohl auch Achard im allgemeinen der Kochsalzretention eine große Bedeutung für die Beurteilung des Krankheitszustandes bei Nephritis zuschreibt, doch liegt nach ihm die Ursache dieser Retention nicht in der erkrankten Niere selbst.

Einer entgegengesetzten Meinung sind in dieser Beziehung Claude und Mauté[4]) und besonders Strauß[5]), der seine Beobachtungen über die ungenügende Kochsalzausscheidung bei Nephritis neben der guten Elimination anderer Harnbestandteile primo loco durch die Funktionsstörung der Nieren zu erklären sucht; nach ihm müssen in dieser Beziehung die anatomischen Veränderungen des Nierenparenchyms an erster Stelle beschuldigt werden. Auf Grund seiner eigenen Untersuchungen, sowie auf Grund der Untersuchungen von v. Koziczkowsy, welche unter seiner Leitung ausgeführt wurden, spricht sich weiter Strauß[6]) für einen ursächlichen Zusammenhang zwischen der Kochsalzretention und der Entstehung der Oedeme bei Nephritis aus.

v. Koziczkowsky[7]) fand nämlich zunächst im großen und ganzen in Uebereinstimmung mit den Untersuchungsresultaten von

---

1) Achard, De la rétention de chlorure dans les néphrites. Soc. méd. des hôpitaux. 1902. 9 mai.

2) Achard und Loeper, Sur la rétention des chlorures dans les tissus au cours des certains états morbides. Comptes rendues de la soc. de Biol. 1901. 23 mars.

3) Achard et Laubry, Injections salines et rétention des chlorures. Soc. méd. des hôpitaux. 1902. 25 avril.

4) Claude et Mauté, La rétention des chlorures et la pathogénie des oedèmes des néphrites. Soc. méd. des hôpitaux. 1903. 26 juin.

5) Strauß, Die Harnkryoskopie in der Diagnostik doppelseitiger Nierenerkrankungen. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 47. H. 5 u. 6.

6) Strauß, Zur Behandlung und Verhütung der Nierenwassersucht. Die Therapie der Gegenwart. 1903. H. 5.

7) v. Koziczkowsky, Beitrage zur Kenntnis des Salzstoffwechsels mit besonderer Berücksichtigung der chronischen Nephritiden. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 51. H. 3 u. 4.

Steyrer, sowie von Claude und Mauté, daß die Anpassung des gesunden Körpers an vergrößerte Kochsalzgaben größtenteils in der Weise sich vollzieht, daß während der der Kochsalzzulage unmittelbar folgenden 24—48 Stunden beinahe die ganze überschüssige Kochsalzmenge im Harn ausgeschieden wird; daß aber in einigen Fällen ohne klinisch bemerkbare Nierenstörungen eine Verspätung in dieser Beziehung zu bemerken ist, und zwar fängt dann die gesteigerte Kochsalzausscheidung erst nach 24—48 Stunden an. Sie ist schwächer ausgesprochen und dauert 3 Tage oder sogar länger. Was die pathologischen Fälle und zwar die Nierenerkrankungen betrifft, so fand er folgendes: 1. Kochsalz nimmt eine Sonderstellung ein und ist deshalb nicht als Indikator für das Verhalten der anderen Salze zu benutzen. 2. Es gibt Nephritiker, die sich vom Gesunden bezüglich des Kochsalzstoffwechsels dadurch unterscheiden, daß sie in Zeiten, in denen keine Hydropsien vorhanden sind, eine höchst auffallende Gleichmäßigkeit im prozentualen Kochsalzgehalt des Urins erkennen lassen. 3. Je nachdem Oedeme vorhanden sind oder nicht, ist die Ausscheidung des Kochsalzes verschieden, und zwar ist beim Steigen der Oedeme eine Verminderung des prozentualen und absoluten Kochsalzgehalts zu beobachten und umgekehrt. 4. Es kann eine gute Wasserausscheidung neben einer schlechten Kochsalzausscheidung bestehen. 5. Die Kochsalzretention findet nicht nur in den Säften, sondern auch in den Geweben selbst statt. 6. Die verringerte Kochsalzausfuhr bei gewissen Nierenerkrankungen kann verschiedene Ursachen haben; vor allem muß hier die gestörte Nierenfunktion selbst beschuldigt werden; doch spielen dabei die Zirkulationsverhältnisse eine nicht zu unterschätzende Rolle. Im Gegensatz zu der früher angeführten Auffassung von Marischler nehmen Strauß und v. Koziczkowsky an, daß die bei nephritischen Oedemen stattfindende Kochsalzretention einen primären Vorgang darstellt, indem erst sekundär, um das retinierte Kochsalz aufzulösen, auch eine Wasserretention zu Stande kommt.

Als logischer Schluß aus dieser Auffassung über die Entstehung der nephritischen Oedeme kam die zuerst von Strauß einerseits und von Widal andererseits ganz unabhängig von einander vorgeschlagene Therapie der genannten Oedeme, welche auf einer Einschränkung der Kochsalzzufuhr und einer Vermehrung der Kochsalzausfuhr beruht. Um die letztere zu erreichen, verschreibt Strauß[1]) solche diuretischen und herztonisierenden Mittel, welche die Kochsalzausfuhr am meisten befördern, und zwar Koffein sowie die Kombinationen von verschiedenen Diureticis und Cardiacis.

Widal[2]) gründet seine therapeutischen Maßnahmen auf der Beobachtung einiger Nephritisfälle, bei denen er durch die tägliche Kochsalzzulage von 10 g zur gewöhnlichen Kost ausgedehnte Oedeme hervorrufen konnte, und zwar nach 6 Tagen in einem Falle, nach 9 Tagen in einem anderen. Die entsprechende Körpergewichtszunahme, welche

1) Strauß l. c.

2) Widal, Rôle de chlorure de sodium dans la pathogénie des certains oedèmes brightiques. Soc. méd. des hôpitaux. 1903. 12 juin.

durch Wasserretention hervorgerufen wurde, schwand aber in kurzer Zeit, nachdem den Patientinnen eine Milchkur mit Ausbleiben der Kochsalzzulage vorgeschrieben wurde. Dem gegenüber konnte er aber bei vier Arteriosklerotikern mit interstitieller Nephritis auf diese Weise keine Oedeme hervorrufen, ebenso wie in einem Falle von Nephritis parenchymatosa e frigore. Das Ausbleiben der Oedeme in den letzten Fällen erklärt er dadurch, daß sich diese Kranken im Stadium der Dechloruration befanden, daß sie eben zu dieser Zeit mehr Kochsalz ausschieden, als ihnen mit der Nahrung dargereicht wurde. Ganz umgekehrt verhielten sich in dieser Beziehung die ersten zwei Patientinnen, und deshalb konnte man bei ihnen Oedeme experimentell hervorrufen. Ebenso wie Strauß schreibt also auch Widal die Hauptrolle bei der Entstehung der Oedeme der Kochsalzretention zu und gründet darauf die Indikation zur Anwendung einer kochsalzarmen Diät zu therapeutischen Zwecken. Zur Bestätigung solcher Auffassung teilt Widal[1]) noch einen Fall mit, in dem er während der 72tägigen Beobachtungszeit mit Hilfe der kochsalzarmen resp. kochsalzreichen Diät nach Belieben das Schwinden resp. das Auftreten von Oedemen beobachten konnte. Das Körpergewicht schwankte dabei zwischen 56 und 66 kg und mehrmals konnte er konstatieren, daß bei jedesmaliger Gewichtsverminderung bis 61 kg die Oedeme zum Schwinden gebracht werden konnten, bei der Steigerung des Körpergewichts dagegen bis 62 kg sah er sie wieder eintreten. Diese Schwankungen wiederholten sich mit solcher Regelmäßigkeit, daß er jedesmal voraussagen konnte, an welchem Tage die Oedeme wieder erscheinen werden. Dasjenige Stadium, welches dem Eintritt der Oedeme vorausgeht, bei dem aber das Körpergewicht infolge von Kochsalz und Wasserretention schon zunimmt, nennt Widal präödematöses Stadium-préodème. Im Anschluß an die genannten Schwankungen des Körpergewichts und der Oedeme bemerkte er, daß auch die Albuminurie analogen Schwankungen unterlag, daß sie sich nämlich vergrößerte in dem Maße, als die Oedeme zunahmen und umgekehrt. Außerdem machte Widal eine wichtige Beobachtung, von der ich noch später Gelegenheit zu sprechen haben werde, und zwar, daß die Zulage von 10 g Kochsalz pro die die Michdiät in gewissen Fällen von Nephritis durchaus gefährlich machte, daß dagegen die Ausschaltung des Kochsalzes aus der Fleischdiät den schädlichen Einfluß derselben in solchen Fällen vollkommen beseitigen kann.

Im Gegensatz zu Widal und Strauß schreibt Achard[2]) der Kochsalzretention nur einen geringen Einfluß auf die Entstehung der Oedeme bei Nephritikern zu; außer dieser Retention spielen hier nach ihm auch andere Faktoren eine wichtige Rolle, nämlich die Zirkulationsverhältnisse, die Störungen der Ernährung der Zellen im allgemeinen und die anatomischen Veränderungen der osmotischen Häute. Die Kochsalzretention allein kann aber einen mächtigen Einfluß bei der Wiederholung der Oedeme haben, sowie bei der Vergrößerung der

1) Widal, La cure de déchloruration: son action à certains périodes de la nephrite épithéliale. Soc. méd. des hôpitaux. 1903. 26 juin.
2) Achard, Soc. méd. des hôpitaux. 1903. 31 juillet.



vorhandenen Oedeme und bei der Beförderung der sich schon bildenden Oedeme. Diese Retention kann zwar einen schädlichen Einfluß auf den Körper ausüben, doch darf man dabei nicht vergessen, daß sie in gewissen Fällen auch ein Schutzsymptom darstellen kann und zwar im Sinne der Untersuchungen von Lesné und Richet fils[1]), die konstatierten, daß das Kochsalz die Toxizität der giftigen Stoffe vermindert. Doch scheint diese Wirkung nicht von dem Kochsalze als solchem abhängig zu sein, da, wie dieselben Autoren[2]) später festgestellt haben, einen ähnlichen Einfluß auch andere Körper, wie Harnstoff und Zucker ausüben können.

Auf Grund seiner Auffassung über die Bedeutung der Kochsalzretention für die Entstehung der Oedeme wendet Achard[3]) ebenso wie Strauß nicht nur eine Einschränkung der Kochsalzzufuhr an, sondern auch solche Mittel, die die Kochsalzelimination befördern und zwar auf dem Wege der Verbesserung der Nierenfunktion, der Zirkulationsverhältnisse, des Ernährungszustands der Gewebe mit Hilfe von purgativen und diaphoretischen Methoden, sowie die Beseitigung der Oedemflüssigkeit durch Punktionen. Die kochsalzarme Diät kann an und für sich nicht immer ausreichend sein, da doch die Hyperchloruration des Körpers Folge des Unterschiedes zwischen der eingeführten und ausgeschiedenen Kochsalzmenge ist. Uebrigens kann man aber bei Nephritis in gewissen Fällen mit der genannten Diät allein auskommen, da die nephritischen Oedeme meistens weniger ausgedehnt und weniger stabil sind, als diejenigen mechanischen Ursprungs (Herzödeme, Ascites cirrhotica).

Bei dem Studium des Kochsalzverhaltens bei Nephritikern muss man noch darauf achten, daß, wie Widal und Javal[4]) z. B. aufmerksam machen, die Durchgängigkeit der Nieren für Kochsalz nie absolut aufgehoben ist und großen Schwankungen während des Krankheitsverlaufs unterliegt, während sie für die stickstoffhaltigen Körper resp. Harnstoff mehr stabil ist, so daß ihr Verhalten im Harn oft demjenigen der Chloride gar nicht entspricht.[5]) Auf diese Weise kann man wahrscheinlich eine Erklärung für die Resultate mancher Untersuchungen von Mohr[6]) finden, welcher nach einer Kochsalzzulage nur in einem Falle von akuter Nephritis eine ungenügende Kochsalzausscheidung feststellen konnte, während in den übrigen Fällen, die der chronischen Nephritis angehörten, die Kochsalzzulage nicht nur eine vollständige Elimination der dargereichten Kochsalzmenge, sondern noch einer viel größeren verursachte.

---

1) Lesné et Richet fils, Effets antitoxiques de l'hyperchloruration. Comptes rendues de la soc. de biol. 1903. 21 Mars.

2) Lesné et Richet fils, Comptes rendus de la soc. de Biol. 1903. 9. Mai.

3) Achard, Hyperchloruration et déchloruration. Soc. méd. des hôpitaux. 1903. 20 novémbre.

4) Widal et Javal, Des variations de la perméabilité du rein pour le chlorure de sodium au cours de mal de Bright. Soc. de biol. 1903. 5 et 12 Décembre.

5) Widal et Javal, La dissociation de la perméabilité rénale pour le chlorure de sodium et l'urée dans le mal de Bright. Soc. de biol. 1903. 19 Décembre.

6) Mohr, Ueber das Ausscheidungsvermögen der kranken Niere. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 51. H. 3 u. 4.

Meine eigenen Untersuchungen, welche zur Prüfung der verschiedenen Fragen, die mit dem Verhalten des Kochsalzes im Körper verbunden sind, unternommen wurden, wurden folgender Weise ausgeführt: Die untersuchten Patienten bekamen während der ganzen Beobachtungszeit eine genau qualitativ und quantitativ bestimmte Diät. Die ganze Untersuchungszeit wurde dabei in drei Perioden von verschiedener Dauer geteilt, von denen die mittlere sich dadurch von den beiden anderen unterscheidet, daß dann der Kranke außer der erwähnten Diät noch eine Kochsalzzulage von 4—10 g pro die erhielt, und zwar entweder in Pulverform oder in Milch gelöst. Um genau die Menge des mit der Nahrung eingeführten Kochsalzes bestimmen zu können, mußte ich solche Speisen auswählen, welche keiner besonderen Anfertigung in der Spitalküche bedurften und deren Menge stets genau kontrolliert werden konnte. Aus diesen Gründen habe ich die Diät für meine Kranken folgender Weise zusammengestellt: 1500—2000 ccm Milch, 400—500 g Weißbrot, 40 g ungesalzene Butter und 4—6 Hühnereier pro die. Solche Diät enthält etwa 5—6 g Kochsalz. Diese Kochsalzmenge, welche genau in den täglich dargereichten Speisen, wie später ersichtlich wird, bestimmt wurde, ist zwar noch ziemlich groß, da nach Achard[1]) 1—2 g Kochsalz genügen, um die täglichen Kochsalzverluste des Körpers zu decken. Diese Menge nennt er „Erhaltungsmenge“ — „ration d'entretien“. Alles übrige, was wir an Kochsalz einnehmen, ist schon überschüssig und diesen Ueberschuß nennt Achard „ration de luxe“, wobei er noch eine Kompensations- oder Toleranzmenge — „ration de compensation ou de tolérance“ — unterscheidet, welch letztere in verschiedenen Fällen verschieden groß sein kann und von der Durchgängigkeit der Nieren für Kochsalz bedingt ist. Im Vergleich aber zu der gewöhnlichen gemischten Kost, welche die Kranken in unserem Krankenhaus bekommen und welche 15—20 g Kochsalz pro die enthält, kann ich die von mir den untersuchten Kranken vorgeschriebene Diät als verhältnismäßig kochsalzarm betrachten. Bei der Berechnung des Kochsalzgehalts der dargereichten Speisen bediente ich mich der Mittelzahlen, welche ich selbst für die Milch und das Weißbrot gewonnen habe: die gekochte Milch, in der Form also, wie sie von meinen Patienten genossen wurde, enthielt im Mittel 0,2 % Kochsalz, berechnet auf Grund von 5 Einzelbestimmungen mit Schwankungen des Kochsalzgehalts in maximo bis 0,01 %; das Weißbrot enthielt 0,35 % Kochsalz, berechnet auf Grund von 4 Einzelbestimmungen mit Schwankungen bis 0,04 %. Den Kochsalzgehalt der Hühnereier habe ich nach den von Hammersten[2]) angegebenen Zahlen berechnet: nach ihm enthält das Hühnereiweiß 7 ‰ Asche und darunter 262 ‰ Chlor. Wenn wir das Mittelgewicht des Eiweißes von einem Hühnerei nach Hammersten gleich 28,5 g annehmen und den Chlorgehalt desselben auf NaCl berechnen, so ergibt sich, daß ein Hühnerei im Eiweiß 0,085 g Kochsalz enthält; die Spuren von Kochsalz im

1) Achard, l. c.
2) Hammersten, Lehrbuch der physiologischen Chemie. 4. Aufl. 1899.

Eidotter mitberechnet, habe ich in meinen Untersuchungen den Kochsalzgehalt eines ganzen Hühnereies gleich 0,1 g angenommen.

Die Kranken nahmen ihre Speisen und zwar auch Eier ungesalzen zu sich. Die Menge der täglich von ihnen genossenen Milch wurde volumetrisch, des Weißbrotes dagegen und der Butter nach Gewicht, der Eier schließlich pro Stück bestimmt. Trank der Kranke noch außerdem Wasser (keine andere Flüssigkeit wurde gegeben), so war auch die Menge desselben genau gemessen, doch habe ich den Kranken Wasser ohne Einschränkung zu trinken erlaubt.

Außer der Periode, oder genauer gesagt, der drei Perioden mit solcher streng bestimmten Diät, umfaßten noch meine Untersuchungen einen oder sogar mehrere Tage am Anfang und einen Tag am Ende des Experimentes, während derer die Kranken gemischte Kost bekamen mit 15—20 g Kochsalzgehalt pro die (nicht genau bestimmt).

In den meisten Fällen habe ich mich nur auf die Harnuntersuchung beschränkt und zwar bestimmte ich außer der Tagesmenge, dem spezifischen Gewicht und dem Eiweißgehalt, noch den prozentualen und absoluten Kochsalzgehalt (nach Volhardt) und in einigen Fällen auch die Gesamtasche (nach dem bei Hoppe-Seyler[1]) angegebenen Verfahren). Obwohl wie bekannt der größte Teil des Kochsalzes durch die Nieren ausgeschieden wird, während der Kot normalerweise nur 0,1—0,2 g Kochsalz pro die enthält, so kann er in pathologischen Zuständen und besonders bei Nephritis, bei bestehender Diarrhoe mehrere Gramm Kochsalz pro die enthalten, so daß der Körper manchmal mehr Kochsalz durch den Darm, als durch die Nieren eliminieren kann.[2]) Aus diesem Grunde bestimmte ich in einzelnen Fällen auch den Kochsalzgehalt des Kotes, welcher periodenweise gesammelt und mittels Kohle oder Karmin abgegrenzt wurde. Den gesammelten Kot habe ich zunächst im frischen Zustande gewogen, dann wieder nach dem Austrocknen auf dem Wasserbade bis zum konstanten Gewicht; den Kochsalzgehalt bestimmte ich in einer genau abgewogenen Menge fein pulverisierten Kotes (mehrere Gramm) und zwar im wäßrigen Auszuge desselben.

Der Unterschied zwischen dem Aschengehalt des Harns und dessen Gehalt an Kochsalz ist in den Tabellen als Achloride berechnet und umfaßt annähernd die nichtchlorhaltigen Bestandteile der Harnasche. Die danach in den Tabellen folgenden Zahlen stellen das Verhältnis des Kochsalzes zu der Gesamtasche des Harnes dar.

Alle untersuchten Kranken waren von Zeit zu Zeit gewogen und die Unterschiede des Körpergewichts dienten zur Beurteilung des Wasserverhaltens im Körper. Schließlich habe ich in mehreren Fällen auch systematisch den Blutdruck nach Riva-Rocci und Gaertner bestimmt, um den Zusammenhang zwischen dem Verhalten der Chloride und des Blutdruckes zu prüfen.

Ehe ich mich zu der Untersuchung pathologischer Fälle wandte,

1) Hoppe-Seyler-Thierfelder, Handbuch der physiologisch- und pathologisch-chemischen Analyse. 7. Aufl. 1903.

2) Javal, De l'élimination du chlorure de sodium par la diarrhée. Soc. de biol. 1903. 4 juillet.

Meine eigenen Untersuchungen, welche zur Prüfu
schiedenen Fragen, die mit dem Verhalten des Kochsa
verbunden sind, unternommen wurden, wurden folg
geführt: Die untersuchten Patienten bekamen w
Beobachtungszeit eine genau qualitativ und q
Diät. Die ganze Untersuchungszeit wurde dab
verschiedener Dauer geteilt, von denen die
von den beiden anderen unterscheidet, daß
der erwähnten Diät noch eine Kochsalzz
erhielt, und zwar entweder in Pulverform
genau die Menge des mit der Nahrur
stimmen zu können, mußte ich sc
keiner besonderen Anfertigung in d
Menge stets genau kontrolliert we
habe ich die Diät für meine
gestellt: 1500—2000 ccm M
gesalzene Butter und 4—6
hält etwa 5—6 g Kochsal
den täglich dargereichter
stimmt wurde, ist zw
1—2 g Kochsalz gen
Körpers zu decken.
„ration d'entretien“
ist schon übersch ... 1,5 %
de luxe“, wobei ... Das Verhältnis des
„ration de c ... annähernd 1 : 1,5. Ich möchte
letztere in v ... beiden Perioden mit gemischter Kost
der Durchg ... sowie das spezifische Gewicht des Harns
aber zu d ... waren und 1900 resp. 1400 und 1021 resp. 1020
Kranke
kann ... geschieht denn beim gesunden Menschen, wenn wir ihm
als ... einer gemischten Kost mit reichhaltigem Kochsalzgehalt eine
K ... kochsalzarme Diät darreichen? Darauf finden wir die Antwort in der
Periode II der Tabelle I.

Hier sind folgende Veränderungen zu konstatieren: 1. Die Harnmenge verminderte sich außerordentlich deutlich, das spezifische Gewicht des Harns stieg dagegen in die Höhe; 2. der prozentuale Aschengehalt des Harns stieg ebenfalls etwas an, der tägliche sank dagegen bedeutend, und zwar beinahe um die Hälfte; 3. der prozentuale Gehalt an Kochsalz sank sehr beträchtlich um $1/_3$—$1/_2$, und der absolute Kochsalzgehalt des Harns sogar noch stärker, nämlich drei- bis vierfach; 4. der prozentuale Gehalt an Achloriden der Harnasche stieg dagegen deutlich an, ebenso der tägliche, obwohl nicht so bedeutend; 5. das Verhältnis von Kochsalz zur Gesamtasche des Harns änderte sich enorm: statt 1 : 1,5 betrug es jetzt 1 : 2, sogar 1 : 2,5.

Alle diese Veränderungen traten fast gleichzeitig mit der Aenderung der Diät ein, indem sie schon am ersten Tage dieser Periode gut ausgesprochen waren; sie erreichten aber ihr Maximum am 2.—3. Tage derselben Periode.

Tab

Periode	Datum	Diät									Asche						N.	frisch	trocken	NaCl	
		Milch ccm	Brot g	Butter g	Eier Stück	Na Cl g	Wasser ccm	Ges.-Na Cl	Menge ccm	Spec. Gew.	%	Ges.								%	Ges.
I	15. 12. 1903	Gemischte Kost							1900	1021	1,45	23,55	0,9			5,3214	1 : 1,51	—	—	—	—
II.	16. 12.	1360	290	40	6	—	—	4,335	760	1026	1,61	12,236	0,81		0,791	6,0116	1 : 1,97	180	40	0,443	0,1772
	17. 12.	1250	375	40	6	—	110	4,4125	820	1028	1,70	13,94	0,678	,45	1,0214	8,3755	1 : 2,5	"	"	"	"
	18. 12.	1510	390	40	6	—	—	4,985	800	1026	1,42	11,36	0,538	4,3056	0,8818	7,0544	1 : 2,64	"	"	"	"
	19. 12.	1380	560	40	6	—	345	5,32	820	1029	1,55	12,71	0,6552	5,3726	0,8948	7,3374	1 : 2,36	"	"	"	"
III.	20. 12.	1090	345	40	6	10	720	13,9875	910	1026	1,86	16,926	1,1934	10,8599	0,6666	6,0661	1 : 1,56	70	27	0,523	0,1412
	21. 12.	1000	590	40	6	10	845	14,665	970	1027	1,81	17,557	1,2753	12,3704	0,5347	5,1866	1 : 1,42	"	"	"	"
	22. 12.	1280	345	40	4	10	115	14,1675	1200	1021	1,90	22,8	1,3455	16,146	0,5545	6,654	1 : 1,41	"	"	"	"
	23. 12.	1110	620	40	4	10	960	14,79	1100	1025	1,85	20,35	1,3806	15,1866	0,4694	5,1634	1 : 1,34	"	"	"	"
	24. 12.	1110	430	40	6	6	365	10,325	1010	1021	1,57	15,857	1,0998	11,108	0,4702	4,749	1 : 1,43	"	"	"	"
IV.	25. 12.	Gemischte Kost							1440	1020	1,41	20,304	1,2325	17,748	0,1775	2,556	1 : 1,14	—	—	—	—

habe ich zunächst eine Untersuchung am Gesunden ausgeführt, um eigene Normalzahlen zu gewinnen, mit denen ich dann die in pathologischen Zuständen erhaltenen Resultate vergleichen könnte. Trotzdem ich die Absicht hatte, mehrere solche Normaluntersuchungen auszuführen, mußte ich mich jedoch auf diesen einzigen Fall beschränken, da ich keine andere Versuchsperson finden konnte, welche die erwünschte Diät längere Zeit hindurch einhalten wollte. Wie wir aber später ersehen werden, entsprechen die Resultate dieser Untersuchung den in der Literatur vorhandenen Angaben vollständig und können deshalb als ausreichende betrachtet werden.

Fall I. Diese Untersuchung betrifft einen 25 jährigen Mann St. C., der sich die ganze Zeit seines Aufenthalts in der Abteilung als vollständig fieberfrei erwies und der an einer chronischen Kniegelenkentzündung litt. Seine Nieren waren vollständig gesund. Die Resultate dieser Untersuchung sind in der Tabelle I zusammengestellt.

Aus der nebenstehenden Tabelle I ersehen wir zunächst, daß unser Patient bei gemischter Kost, welche annähernd 15,0—20,0 g Kochsalz enthielt, etwa 18 g Kochsalz pro die im Harn ausschied (s. in der Tabelle die Untersuchungsresultate am 15. XII. und 25. XII. — Periode I und IV), und daß der prozentuale Kochsalzgehalt des Harns etwa 1 % betrug (am 15. XII. 0,9594 %; am 25. XII. 1,2325 %). Die Menge der ausgeschiedenen Harnasche betrug dabei einige 20 g täglich (am 15. XII. 23,55 g; am 25. XII. 20,304 g) und der prozentuale Aschengehalt des Harns war beinahe 1,5 % (am 15. XII. 1,45 %; am 25. XII. 1,41 %). Das Verhältnis des Kochsalzes zu der Gesamtasche betrug annähernd 1 : 1,5. Ich möchte bemerken, daß während der beiden Perioden mit gemischter Kost (I und IV). die Harnmenge, sowie das spezifische Gewicht des Harns vollkommen normal waren und 1900 resp. 1400 und 1021 resp. 1020 betrugen.

Was geschieht denn beim gesunden Menschen, wenn wir ihm statt einer gemischten Kost mit reichhaltigem Kochsalzgehalt eine kochsalzarme Diät darreichen? Darauf finden wir die Antwort in der Periode II der Tabelle I.

Hier sind folgende Veränderungen zu konstatieren: 1. Die Harnmenge verminderte sich außerordentlich deutlich, das spezifische Gewicht des Harns stieg dagegen in die Höhe; 2. der prozentuale Aschengehalt des Harns stieg ebenfalls etwas an, der tägliche sank dagegen bedeutend, und zwar beinahe um die Hälfte; 3. der prozentuale Gehalt an Kochsalz sank sehr beträchtlich um $^1/_3$—$^1/_2$, und der absolute Kochsalzgehalt des Harns sogar noch stärker, nämlich drei- bis vierfach; 4. der prozentuale Gehalt an Achloriden der Harnasche stieg dagegen deutlich an, ebenso der tägliche, obwohl nicht so bedeutend; 5. das Verhältnis von Kochsalz zur Gesamtasche des Harns änderte sich enorm: statt 1 : 1,5 betrug es jetzt 1 : 2, sogar 1 : 2,5.

Alle diese Veränderungen traten fast gleichzeitig mit der Aenderung der Diät ein, indem sie schon am ersten Tage dieser Periode gut ausgesprochen waren; sie erreichten aber ihr Maximum am 2.—3. Tage derselben Periode.

Tabelle I.

Periode	Datum	Diät							Harn									Kot			
											Asche		Na Cl		Achloride			Gewicht		Na Cl	
		Milch ccm	Brot g	Butter g	Eier Stück	Na Cl g	Wasser ccm	Ges.-Na Cl	Menge ccm	Spec. Gew.	%	Ges.	%	Ges.	%	Ges.	Na Cl : Asche	frisch	trocken	%	Ges.
I	15. 12. 1903	Gemischte Kost							1900	1021	1,45	23,55	0,9594	**18,2286**	0,4906	5,3214	1 : 1,51	—	—	—	—
II.	16. 12.	1360	290	40	6	—	—	**4,335**	760	1026	1,61	12,236	0,819	**6,2244**	0,791	6,0116	1 : 1,97	180	40	0,443	0,1772
	17. 12.	1250	375	40	6	—	110	**4,4125**	820	1028	1,70	13,94	0,6786	**5,5645**	1,0214	8,3755	1 : 2,5	„	„	„	„
	18. 12.	1510	390	40	6	—	—	**4,985**	800	1026	1,42	11,36	0,5382	**4,3056**	0,8818	7,0544	1 : 2,64	„	„	„	„
	19. 12.	1380	560	40	6	—	345	**5,32**	820	1029	1,55	12,71	0,6552	**5,3726**	0,8948	7,3374	1 : 2,36	„	„	„	„
III.	20. 12.	1090	345	40	6	10	720	**13,9875**	910	1026	1,86	16,926	1,1934	**10,8599**	0,6666	6,0661	1 : 1,56	70	27	0,523	0,1412
	21. 12.	1000	590	40	6	10	845	**14,665**	970	1027	1,81	17,557	1,2753	**12,3704**	0,5347	5,1866	1 : 1,42	„	„	„	„
	22. 12.	1280	345	40	4	10	115	**14,1675**	1200	1021	1,90	22,8	1,3455	**16,146**	0,5545	6,654	1 : 1,41	„	„	„	„
	23. 12.	1110	620	40	4	10	960	**14,79**	1100	1025	1,85	20,35	1,3806	**15,1866**	0,4694	5,1634	1 : 1,34	„	„	„	„
	24. 12.	1110	430	40	6	6	365	**10,325**	1010	1021	1,57	15,857	1,0998	**11,108**	0,4702	4,749	1 : 1,43	„	„	„	„
IV.	25. 12.	Gemischte Kost							1440	1020	1,41	20,304	1,2325	**17,748**	0,1775	2,556	1 : 1,14	—	—	—	—

Wenn wir die tägliche Ein- und Ausfuhr der Chloride unter einander vergleichen, so bemerken wir, daß am ersten und zweiten Tage dieser Periode die Ausfuhrmenge des Kochsalzes größer war, während am dritten und vierten Tage ein Kochsalzgleichgewicht eingetreten ist. Schließlich ergibt sich während dieser Periode II, wie aus der Tabelle 1 a ersichtlich, ein Verlust an Kochsalz, welcher 3 g beträgt. Wir hatten also in dieser Periode mit einer Dechloruration des Körpers zu tun.

Tabelle IA.

Periode	Eingeführte Na Cl	Ausgeschieden im Harn Na Cl	Ausgeschieden im Kot Na Cl	Ausgeschieden zusammen	Na Cl-Bilanz
II	**19,0525**	21,4671	0,7088	**22,1759**	**— 3,1234**
III	**67,935**	65,6709	0,706	**66,3769**	**+ 1,5581**

Der Kochsalzgehalt des Kotes war während dieser Periode vollkommen normal; er betrug nämlich 0,18 g pro die, was mit den in der Literatur vorhandenen Angaben vollständig übereinstimmt.

Während der nächsten Periode III blieb die Diät unverändert, nur erhielt der Patient noch 10 g Kochsalz pro die extra (am letzten Tage dieser Periode bekam er nur 6 g Kochsalz). Hier haben wir folgende Veränderungen zu notieren: 1. neben der vergrößerten Kochsalzzufuhr wuchs auch das Wasserbedürfnis der Versuchsperson an (er trank einige 100 ccm Wasser täglich) und die Harnmenge stieg deswegen an; das spezifische Gewicht des Harns sank dagegen bis zu den in der Periode I bei gemischter Kost beobachteten Zahlen; 2. der prozentuale sowie der absolute Gehalt des Harnes an Gesamtasche stiegen deutlich an; 3. ebenso veränderten sich der prozentuale und tägliche Gehalt an Kochsalz, und zwar in noch stärkerem Maße, während 4. der prozentuale und tägliche Gehalt an Achloriden der Harnasche sich deutlich verminderten; 5. das Verhältnis des Kochsalzes zu der Gesamtasche änderte sich wieder insofern, als es jetzt wieder zu den Zahlen der Periode I zurückkehrte: es betrug nämlich annähernd 1 : 1,5.

Auch hier traten alle genannten Veränderungen im Harne ebenso rapid ein, als in der vorherigen Periode; auch hier aber erreichten sie nicht mit einem Male ihr Maximum.

Die tägliche Kochsalzbilanz stellt sich in dieser Periode folgender Weise dar: am ersten und zweiten Tage erreicht die ausgeschiedene Kochsalzmenge die eingeführte nicht ganz, am dritten Tage ist die erstere schon etwas größer, als die zweite, später tritt allmählich das Kochsalzgleichgewicht ein. Im ganzen, wie aus der Tabelle I A ersichtlich, trat während dieser Periode mit kochsalzreicher Diät eine unbedeutende Kochsalzretention ein, welche 1,5 g betrug.

Der Kochsalzgehalt des Kotes war auch in dieser Periode III vollkommen normal und unterschied sich fast garnicht von demjenigen

der vorherigen Periode, trotzdem, wie wir gesehen haben, der Kochsalzgehalt der Nahrung in beiden so verschieden war.

Was die Literaturangaben betrifft, welche das Verhalten des gesunden Körpers resp. desjenigen mit gesunden Nieren bei Darreichung einer Diät mit wechselndem Kochsalzgehalt besprechen, so habe ich hier außer den früher erwähnten Untersuchungen von Claude und Mauté, Steyrer und v. Koziczkowsky, welche sich einer ähnlichen, aber doch etwas von der meinigen verschiedenen Methode bedienten, noch eine erst jüngst erschienene (im März dieses Jahres) Arbeit von Widal und Javal[1]) auszuführen, deren Untersuchungen fast identisch mit den meinigen ausgeführt wurden und auch fast identische Resultate ergeben haben. Die genannten Autoren gaben nämlich 2 Personen mit gesunden Nieren zunächst eine gewöhnliche Spitalkost von großem Kochsalzgehalt; dann ersetzten sie diese Diät und zwar ganz rapid mit einer möglichst kochsalzarmen; die letztere enthielt nur 0,5—1,0 g Kochsalz pro die; schließlich, nachdem das Kochsalzgleichgewicht erreicht wurde, setzten sie zu derselben Diät noch 15 g Kochsalz täglich zu. Es ergab sich, daß der erste Patient bei der gewöhnlichen Spitalkost sich im Kochsalzgleichgewicht befand und sein Körpergewicht 57,8—58,0 kg betrug. Bei der Ernährung mit möglichst kochsalzarmer Kost sank sein Gewicht im Laufe von 3 Tagen um 1,7 kg; während der nächsten 4 Tage ohne Diätveränderung trat Kochsalzgleichgewicht ein; die Menge des im Harn ausgeschiedenen Kochsalzes betrug 0,85—0,94 g täglich und das Körpergewicht blieb unverändert: 56,2—55,9 kg. Die Kochsalzzulage von 15 g pro die verursachte eine Steigerung des Körpergewichts um 1,75 kg im Laufe von 3 Tagen, wonach wieder das Kochsalzgleichgewicht eingetreten ist. Die zweite Person wog bei gemischter Kost 68,1—69,0 kg; nach der Einführung der kochsalzarmen Diät fiel ihr Körpergewicht bis 66,9 kg und stieg wieder im Laufe von 2 Tagen bei Darreichung von 15 g Kochsalz täglich bis 68 kg. Ganz analoge Gewichtsveränderungen konnten Widal und Javal noch bei einem dritten Patienten hervorrufen; doch waren sie hier weniger scharf ausgesprochen, da die Diätveränderungen auch weniger rapid waren: statt der gemischten Kost bekam dieser Patient eine ausschließliche Milchdiät, welche viel reicher an Kochsalz war, als die erste. Gleichzeitig mit den genannten Schwankungen des Körpergewichts waren auch entsprechende Schwankungen in dem Verhalten der Chloride zu bemerken; bei dem Uebergang von der kochsalzreichen Diät zu der kochsalzarmen schieden die untersuchten Patienten einige Tage lang eine größere Kochsalzmenge aus, als sie einnahmen, so daß eine Dechloruration des Körpers stattgefunden hat, und zwar betrug sie 10—12 g Kochsalz; dann trat, wie gesagt, bei derselben Diät das Kochsalzgleichgewicht ein. Bei der Zulage von 15 g Kochsalz pro die waren ganz umgekehrte Erscheinungen zu konstatieren, und zwar zunächst entsprechend der Steigerung des Körpergewichts resp. der

1) Widal et Javal, Variations de la chloruration et de l'hydratation de l'organisme sain. Comptes rendus de la soc. de biol. 1904. 12 Mars.

Wasserretention, eine kurzdauernde Kocksalzretention, bis auch wieder bei dieser kochsalzreichen Nahrung Kochsalzgleichgewicht erschien.

Dem analog geben auch Levene und Caussade[1]) an, daß bei einem sehr abgemagerten und sehr geschwächten Individuum mit gesunden Nieren bei kochsalzreicher Nahrung eine Gewichtszunahme von 2,6 kg im Laufe von 5 Tagen und zwar infolge von Wasserretention stattgefunden hat. Interessant ist auch die Angabe von Gouin und Andouard[2]), welche konstatierten, daß bei einem Kalbe unter Darreichung von 3 g Natrium bicarbonicum pro 100 kg Körpergewicht im Laufe von einer Woche 3612 g Wasser retiniert wurden, was 1,57 % des Körpergewichts des Tieres ausmachte. Doch geben weder Levene und Caussade, noch Gouin und Andouard an, ob in erstem Falle Kochsalz-, im zweiten Sodaretention neben der Wasserretention zu beobachten war.

Wenn wir also die von mir erhaltenen und die in der Literatur vorhandenen Angaben zusammenfassen, so ergibt sich, daß der normale Körper sich der in der Nahrung erhaltenen Kochsalzmenge ohne Schwierigkeiten sich anpassen kann. Bei einer größeren Kochsalzzufuhr scheidet er im Harn mehr Kochsalz aus und umgekehrt, wobei die ausgeschiedene Kochsalzmenge der eingeführten gewöhnlich ganz genau entspricht. Doch tritt das Kochsalzgleichgewicht bei großen und rapiden Schwankungen des Kochsalzgehalts der Nahrung nicht gleich ein: es besteht dann eine kurzdauernde Zwischenperiode, während der der Körper auf die nötigen Kochsalzmengen seinen Stoffwechsel einzustellen sucht. Diese Anpassung findet bei dem Uebergang von einer kochsalzreichen zu einer kochsalzarmen Diät auf dem Wege der Dechloruration statt, und bei dem Uebergang von einer kochsalzarmen Diät zu einer kochsalzreichen tritt eine gewisse Kochsalzretention ein. In beiden Fällen kommt es nach dieser kurzdauernden Zwischenperiode, welche nach Widal und Javal mit entsprechenden Hydrationserscheinungen verbunden sind, zu einem vollständigen Kochsalzgleichgewicht des Körpers.

Außer der Harn- und Kotuntersuchung habe ich bei diesem Patienten auch eine zweimalige Blutuntersuchung ausgeführt, und zwar habe ich die Trockensubstanz, die Gesamtasche und den Kochsalzgehalt des Blutes und des Serums bestimmt. Die erste Untersuchung fand am Ende der Periode II (mit kochsalzarmer Diät), die zweite während der Periode III (mit kochsalzreicher Diät) statt. Wie man es aus der nebenstehenden Tabelle Ib ersieht, waren sowohl in dem Aschen-, wie in dem Kochsalzgehalt des Blutes und des Serums trotz der Veränderungen in der Diät keine nennenswerten Veränderungen zu konstatieren, die minimalen Unterschiede von 0,02 % können wohl als innerhalb der Fehlergrenze liegende betrachtet werden.

---

1) Levene et Caussade, Augmentation de poids par l'hydratation simple chez un malade non brightique soumis au régime chloruré. Comptes rendues de la soc. de Biol. 1904. 19 Mars.

2) Gouin et Audouard, Variations de l'hydratation des tissus de l'organisme sous l'influence de dicarbonate de soude. Comptes rendues de la soc. de biol. 1904. 16 avril.

Tabelle IB.

Datum		Trocken-Subst. %	Asche %	Na Cl %
19. 12.	Blut . .	21,14	0,89	0,43
	Serum .	9,54	0,78	0,52
23. 12.	Blut . .	18,91	0,89	0,45
	Serum .	9,55	0,80	0,53

Etwas verschieden verhielt sich bei dieser zweimaligen Untersuchung nur die Trockensubstanz, und zwar nur die Trockensubstanz des Gesamtblutes. Sie verminderte sich nämlich im Laufe von 4 Tagen um mehr als 2 %. Wenn wir annehmen, daß diese Veränderung infolge der von Widal und Javal, wie oben erwähnt, in ähnlichen Verhältnissen beobachteten Hydratation des Körpers eingetreten ist, so müssen wir schließen, daß diese Hydratation in unserem Falle mit einer gewissen Hydrämie verbunden war. Diese Hydrämie bezieht sich aber, wie nach dem normal gebliebenen Asche- und Kochsalzgehalt des Blutes zu schließen ist, nur auf den Eiweißgehalt; es war also eine Hypalbuminämie des Blutes vorhanden. Da aber die Trockensubstanz des Serums unverändert blieb, so bezieht sich diese Hypalbuminämie ausschließlich auf die Blutkörperchen, welche infolge der Wasserretention entweder eine verhältnismäßige Zahlenverminderung erlitten haben, oder durch Wasseraufnahme gequollen und verhältnismäßig eiweißärmer geworden sind.

Ich komme jetzt zu der Besprechung meiner pathologischen Fälle, welche sich sämtlich auf verschiedene Nephritisformen beziehen.

Fall II. Sow. P., 40 Jahre alt, klagte bei der Aufnahme über allgemeine Schwäche und ausgedehnte Oedeme. Dabei schied er wenig Urin aus, hatte aber keine Kopfschmerzen, kein Erbrechen. Dieser Zustand dauerte seit 2 Wochen. Früher sollte er schon zweimal eine ähnliche Krankheit durchgemacht haben. Zuletzt verließ er das Krankenhaus erst vor 3 Wochen sehr gebessert und ohne Oedeme. Doch kehrten die letzteren nach einwöchentlicher Zwischenzeit wieder zurück.

Status praesens. Patient ist von kleiner Statur, normalem Knochenbau und mäßigem Ernährungszustande. Kein Fieber. Die Haut und die sichtbaren Schleimhäute sind sehr blaß. Der ganze Körper ist mäßig ödematös. Hydrothorax duplex, rechts größer als links. Puls 78 pro Minute, klein, hart. Die Herzgrenzen sind nicht vergrößert, die Töne rein, der zweite Aortenton etwas verstärkt. Im Harn bei etwa 1000 ccm Tagesmenge finden sich große Eiweißmengen (10 ‰ und mehr); im Sediment sind rote Blutkörperchen Leukozyten, hyaline und granulierte Zylinder, verfettete Epithelialzellen (Nierenzellen) zu finden.

Diagnosis. Nephritis parenchymatosa chronica.

Zur Zeit der Untersuchung besserte sich der Zustand dieses

Kranken bedeutend und zwar wurden die Oedeme kleiner, Hydrothorax verschwand, die Harnmenge vergrößerte sich — dies alles unter der Wirkung der Bettruhe und des Koffeins.

Die Untersuchungsresultate dieses Falles sind in der Tabelle II zusammengestellt.

Die Untersuchung dauerte, wie aus der Tabelle II ersichtlich, 36 Tage, und umfaßte folgende fünf Perioden:

Periode I von eintägiger Dauer. Der Kranke bekam hier eine gewöhnliche gemischte Spitalkost und schied eine ziemlich große Harnmenge (2350 ccm) aus von normalem spezifischem Gewicht und großem Eiweißgehalt. Der prozentuale Gehalt an Gesamtasche war hier etwas geringer, als in dem früher beschriebenen normalen Fall, die Gesamtmenge der Harnasche war dank der vergrößerten Urinmenge auch hier ziemlich hoch und betrug ebenso, wie dort, einige 20 Gramm. Dasselbe sehen wir an dem Kochsalzgehalt, sodaß das Verhältnis des Kochsalzes zu der Gesamtasche sich in normalen Grenzen verhielt, es betrug 1 : 1,29. Ich möchte nur darauf aufmerksam machen, daß der Kranke sich im Stadium des Oedemschwindens befand.

Periode II dauerte 21 Tage. Während dieser Zeit blieb der Kranke auf kochsalzarmer Diät, welche etwa 5,5 g Kochsalz enthielt. Hier waren folgende Veränderungen im Harne zu konstatieren: 1. Die Harnmenge verminderte sich bedeutend und zwar gleich vom ersten Tage an: sie blieb während der ganzen Periode fast konstant und betrug etwa $1^1/_2$ Liter mit Schwankungen zwischen 1200 und 1730 ccm; das spezifische Gewicht des Harns war etwas höher als bei der gemischten Kost und zeigte ebenfalls kleine Schwankungen zwischen 1017 und 1020; der Eiweißgehalt des Harnes sank am ersten Tage dieser Periode von 9‰ bis 1‰, um aber bald darauf wieder bis zu 10‰ zu steigen und dann erst allmählich bis 3—4‰ zu sinken; nur am Ende dieser Periode stieg er wieder etwas an und zwar bis 5‰—6‰. 2. Der prozentuale Aschengehalt des Harns bleibt während der ganzen Periode konstant mit sehr unbedeutenden Schwankungen zwischen 0,96% und 1,15%; er betrug also annähernd ebensoviel wie bei gemischter Nahrung; der tägliche Aschengehalt war hier dagegen viel kleiner, als in der vorigen Periode und zeigte, ebenso wie der prozentuale, keine großen Schwankungen zwischen 12,2 und 16,6 g. Ich mache hier absichtlich auf die Stabilität des Aschengehalts aufmerksam und zwar aus dem Grunde, weil der Zustand des Kranken während dieser Periode sich bedeutend verändert hatte: der Patient war in der letzten Woche dieser Periode schon vollkommen ödemfrei und nahm sogar etwas an Gewicht zu. 3. Der prozentuale Kochsalzgehalt des Harns bleibt zunächst auch in dieser Periode ebenso hoch, als bei gemischter Kost mit sehr kleinen Schwankungen im Laufe von 12 Tagen, das heißt also bis zum völligen Schwinden der Oedeme; erst dann ist eine größte Senkung des prozentualen Kochsalzgehalts bis 0,5% zu bemerken. Fast analog verhielt sich auch der tägliche Kochsalzgehalt: zwar finden wir hier eine bedeutende Verminderung der ausgeschiedenen Kochsalzmenge schon am ersten Tage dieser Periode, doch war diese Verminderung, nachdem die Oedeme ver-

Tabelle II.

Datum	Periode	Diät: Milch ccm	Brot g	Butter g	Eier Stück	Na Cl g	Wasser ccm	Ges.-Na Cl	Harn: Menge ccm	Spec. Gew.	Eiweiss ‰	Asche %	Asche Ges.	Na Cl %	Na Cl Ges.	Achloride %	Achloride Ges.	Na Cl : Asche	Kot: Gewicht frisch	Gewicht trocken	Na Cl %	Na Cl Ges.	Körpergewicht
11.1.04	I	Gemischte Kost							2340	1015	9	0,97	22,698	0,7488	**17,4283**	0,1212	5,2697	1 : 1,29	—	—	—	—	
12. 1.	II	1420	490	40	4	—	—	**4,955**	1350	1018	1	1,00	13,5	0,7839	**10,5827**	0,2161	2,9173	1 : 1,28	121,19	20,38	0,76	0,1549	50,6
13. 1.		1850	410	40	4	—	—	**5,535**	1500	1018	10	1,05	15,75	0,7722	**11,583**	0,2778	4,167	1 : 1,36	„	„	„	„	
14. 1.		1800	420	40	4	—	—	**5,47**	1230	1019	10	1,06	13,038	0,7371	**9,0663**	0,3229	3,9716	1 : 1,44	„	„	„	„	
15. 1.		1570	405	40	4	—	—	**4,9575**	1450	1019	11	1,03	14,935	0,7722	**11,1969**	0,2578	3,7381	1 : 1,33	„	„	„	„	
16. 1.		1560	440	40	4	—	—	**5,06**	1300	1020	8	1,10	14,3	0,702	**9,126**	0,398	5,174	1 : 1,57	„	„	„	„	
17. 1.		2080	400	40	4	—	—	**6,16**	1500	1020	9	1,07	16,05	0,6786	**10,189**	0,3914	5,861	1 : 1,58	„	„	„	„	
18. 1.		1760	380	40	4	—	—	**5,25**	1480	1020	10	1,11	16,428	0,6786	**10,0433**	0,4314	6,3847	1 : 1,64	„	„	„	„	
19. 1.		1750	485	40	4	—	—	**5,5975**	1300	1019	9	0,96	12,48	0,6552	**8,5176**	0,3048	3,9624	1 : 1,47	„	„	„	„	48,6
20. 1.		1835	415	40	2	—	—	**5,3125**	1450	1018	7	1,06	15.37	0,7254	**10,5183**	0,3346	4,8517	1 : 1.46	„	„	„	„	
21. 1.		1540	490	40	2	—	—	**4,995**	1450	1017	4	1,11	16,095	0,7605	**10,9273**	0,3495	5,1678	1 : 1,46	„	„	„	„	
22. 1.		1830	425	40	4	—	—	**5,5475**	1200	1018	5½	1,13	13,56	0,702	**8,424**	0,428	5,136	1 : 1,61	„	„	„	„	
23. 1.		1840	435	40	4	—	—	**5.6025**	1300	1018	5	1,15	14,95	0,6903	**8.9739**	0,4597	5,9761	1 : 1,67	„	„	„	„	
24. 1.		1880	440	40	4	—	—	**5.7**	1220	1018	3	1,12	13,664	0,6318	**7,708**	0,4882	5,856	1 : 1,77	„	„	„	„	
25. 1.		1890	460	40	4	—	—	**5,79**	1350	1018	3	1,05	14,175	0,6201	**8,3718**	0,4299	5,8037	1 : 1,69	„	„	„	„	
26. 1.		1860	420	40	4	—	—	**5.59**	1210	1017	4	1,09	13,189	0,6435	**7,7863**	0,4465	5,4027	1 : 1,69	„	„	„	„	
27. 1.		1870	450	40	4	—	—	**5.715**	1340	1018	4	1,02	13,668	0,585	**7,839**	0,435	5,829	1 : 1.74	„	„	„	„	47,5
28. 1.		1860	480	40	4	—	—	**5,8**	1220	1018	4	1,00	12,2	0,5265	**6,4233**	0,4735	5,7767	1 : 1,89	„	„	„	„	
29. 1.		1860	400	40	4	—	—	**5,52**	1250	1020	5	1,04	13,0	0,5733	**7,1662**	0.4667	5,8338	1 : 1,81	„	„	„	„	
30. 1.		1860	440	40	4	—	—	**5,66**	1350	1017	4	1,03	13,905	0,5148	**6,9498**	0,5152	6,9562	1 : 2,00	„	„	„	„	
31. 1.		1860	445	40	4	—	—	**5,6775**	1650	1018	5	0,99	16,335	0,5733	**9,4594**	0,4167	6.8758	1 : 1,73	„	„	„	„	
1. 2.		1860	440	40	4	—	—	**5,66**	1730	1018	6	0,96	16,608	0,5382	**9,3109**	0.4218	7,2971	1 : 1,78	„	„	„	„	48,1
2. 2.	III	1860	425	40	4	10	250	**15,6075**	1520	1017	5	0,99	15,048	0,6201	**9.4255**	0,3899	5,6248	1 : 1.59	145,7	10,0	0,68	0,068	
3. 2.		1860	420	40	3	10	380	**15,49**	1600	1016	3	1,08	17,28	0.7371	**11,7936**	0,3429	5,4864	1 : 1,47	„	„	„	„	
4. 2.		1860	—	—	—	—	—	**3,72**	1590	1016	4	1,06	16,854	0,8424	**13,3942**	0,2176	3.4598	1 : 1,26	„	„	„	„	
5. 2.		1860	420	40	4	4	250	**9,59**	950	1018	3	1,01	9,595	0,6201	**5,8909**	0,3899	3.7041	1 : 1,63	„	„	„	„	
6. 2.		1860	400	40	4	4	250	**9,52**	1420	1017	3	1,03	14,626	0,6084	**8,6393**	0.4216	5,9867	1 : 1,69	„	„	„	„	
7. 2.		1860	380	40	4	4	250	**9,45**	1470	1016	2½	1,02	14,994	0,6435	**9,4594**	0.3775	5.5346	1 : 1,59	„	„	„	„	
8. 2.		1860	410	40	2	4	—	**9.355**	1370	1018	3	1,01	13,837	0,6552	**8,9762**	0,3548	4,8608	1 : 1,54	„	„	„	„	49,0
9. 2.	IV	1860	355	40	4	—	—	**5,3625**	1230	1016	2	0,95	11,685	0,585	**7.1955**	0,365	4,4895	1 : 1,62	100,0	15,5	0,68	0,1054	
10. 2.		1860	460	40	4	—	—	**5.73**	1430	1016	2½	0,98	14,014	0,5733	**8,1982**	0,4067	5,8158	1 : 1,71	„	„	„	„	
11. 2.		1860	390	40	4	—	—	**5,485**	1510	1016	3	0,95	14,345	0,5616	**8,4802**	0,3884	5,8648	1 : 1,69	„	„	„	„	
12. 2.		1860	415	40	4	—	—	**5,5725**	1500	1016	2½	0,94	14,1	0,5382	**8,073**	0,4018	6,027	1 : 1,74	„	„	„	„	
13. 2.		1860	385	40	2	—	—	**5,2675**	1420	1017	2½	0,92	13,064	0,5382	**7,6424**	0,3818	5,4216	1 : 1.71	„	„	„	„	
14. 2.		1550	415	40	4	—	—	**4,9525**	1200	1018	2½	0,96	11,52	0,4446	**5,3352**	0,5154	6,1848	1 : ,216	„	„	„	„	49,7
15. 2.	V	Gemischte Kost							1530	1020	3½	1,13	17,289	0,7605	**11,6356**	0,3695	5,6533	1 : 1,49	—	—	—	—	

schwunden waren, noch größer. Eine Ausnahme machen hier nur die letzten zwei Tage dieser Periode, wo der absolute Kochsalzgehalt des Harns wieder etwas angestiegen ist. 4. Das Verhalten der Achloride der Harnasche war hier ganz umgekehrt wie dasjenige der Chloride: sowohl der prozentuale als der absolute Gehalt zeigen während dieser Periode eine langsame allmähliche Steigerung. Infolgedessen war 5. das Verhältnis des Kochsalzes zu der Gesamtasche des Harns auch verändert, und zwar tritt diese Aenderung ganz allmählich ein und in derselben Richtung wie beim gesunden: statt 1 : 1,28 der Periode I betrug es am Ende der Periode II 1 : 2,00.

Ein besonderes Zeichen aller genannten Veränderungen besteht darin, daß sie nicht so rapid wie beim gesunden Menschen eintreten, sondern ganz allmählich.

Wenn wir die täglich eingenommenen und ausgeschiedenen Kochsalzmengen untereinander vergleichen, so ergibt sich, daß nicht nur am Anfang dieser Periode, als der Kranke noch ausgedehnte Oedeme hatte, sondern auch im Laufe der letzten Woche, als keine Oedeme mehr vorhanden waren, die ausgeschiedene Kochsalzmenge viel größer, als die eingeführte war. Der Ueberschuß der Ausgaben schwand, wie ich noch betonen möchte, sogar eine ganze Woche nach dem völligen Schwinden der Oedeme nicht, weswegen sogar am Ende dieser Periode kein Kochsalzgleichgewicht eingetreten ist.

Im Ganzen — die im Kot ausgeschiedenen Kochsalzmengen mitberechnet, welche übrigens ganz normal waren und 0,15 g pro die betrugen — verlor der Kranke während der 21 Tage dieser Periode (mit kochsalzarmer Nahrung) einen Ueberschuß an Kochsalz, welcher, wie aus der Tabelle II A ersichtlich, 76,8604 g betrug. Dieser Dechloruration des Körpers parallel konnte ich während dieser Zeit eine Körpergewichtsabnahme von 2,5 kg konstatieren, was selbstverständlich vom Wasserverlust abhängig war.

Tabelle II A.

Periode	Eingen. Na Cl	Ausgesch. im Harn Na Cl	Ausgesch. im Kot Na Cl	Ausgesch. zusammen	Na Cl-Bilanz	Körper-Gewicht
II	116,555	190,1625	3,2529	193,4154	— 76,8604	— 2,5
III	72,7325	67,5192	0,476	67,9952	+ 4,7373	+ 0,9
IV	32,37	44,9245	0,6324	45,5569	— 13,1869	+ 0,7

Periode III dauerte 7 Tage. Die Diät blieb auch hier ohne Aenderung, nur bekam der Kranke außerdem die ersten 2 Tage je 10 g Kochsalz pro die, und die letzten vier Tage je 4 g Kochsalz pro die. Die Menge des zugelegten Kochsalzes mußte ich bis 4 g pro die vermindern, da größere Kochsalzmengen vom Kranken nicht vertragen wurden und zwar gastrische Klagen hervorriefen, sodaß der Kranke überhaupt kein Kochsalz mehr einnehmen wollte. Glücklicher-

weise trat hier aber weder Diarrhoe noch Erbrechen ein. Im Harn waren in dieser Periode folgende Veränderungen zu konstatieren: 1. Die Harnmenge hat sich fast gar nicht verändert; jedenfalls kann man höchstens von einer ganz geringen Steigerung derselben sprechen; das spezifische Gewicht des Harns erfuhr ebenfalls keine Veränderungen; der Eiweißgehalt des Harns hat sich im Vergleich zur vorherigen Periode weiter vermindert. Der Ueberschuß an Kochsalz hat hier also keine Nierenreizung hervorgerufen, was nach Strauß[1]) in gewissen Nephritisfällen mit Recht zu fürchten ist. In dieser Beziehung haben nämlich in letzter Zeit Castaigne und Rathery[2]) entsprechende Untersuchungen ausgeführt. Sie beobachteten in ihren Experimenten und zwar zunächst in vitro, daß gewisse Kochsalzlösungen, deren Gefrierpunkt —0,78° betrug, keinen schädlichen Einfluß auf das Nierenepithel hatten; solche Lösungen nennen die Autoren nierenkonservierende — rénoconservatrice. Alle anderen Lösungen dagegen, sowohl die schwächeren, als die stärkeren wirkten auf das Nierenepithel direkt schädlich, indem sie gewisse anatomische Veränderungen desselben hervorriefen; solche Lösungen werden von den genannten Autoren nephrolytisch genannt. Auf Grund dieser Experimente nehmen sie an, daß die Wirkung des Kochsalzes auf das Nierenepithel rein osmotischer Natur ist im Gegenteil zu anderen Autoren, welche hier eine toxische Wirkung anzunehmen geneigt sind. Ganz analoge Wirkung beobachteten Castaigne und Rathery auch in vitro. Gaben sie einem Kaninchen, bei dem keine Albuminurie bestand, eine sehr kochsalzarme Nahrung, so konnten sie fast gleichzeitig in dem Harn des Tieres Eiweiß finden, und die mikroskopische Untersuchung der Nieren ergab ebensolche Veränderungen des Epithels, als bei der Einwirkung hypotonischer Lösungen in vitro. Auch konnten sie eine ähnliche Beobachtung bei einem gesunden Menschen machen. Doch trat dies bei Nephritis nicht ein: hier konnten sie im Einklang mit den Beobachtungen Widals einen günstigen Einfluß konstatieren, und zwar sowohl eine Verminderung der Albuminurie wie Abnahme der Oedeme. Was die Einführung der hypertonischen Lösungen betrifft, so ergab sich, daß sie sowohl bei subkutaner Anwendung, wie bei der Darreichung per os in den üblichen Dosen, wie man sie zur alimentären Chlorurie gebraucht, erst nach längerer Anwendung schädlich sind. So stieg die Albuminurie unter diesen Verhältnissen bei experimenteller Nephritis gewöhnlich stark an; ähnlich konnte man auf diese Weise bei einem Kranken mit interstitieller Nephritis im analbuminurischen Stadium eine ausgesprochene Albuminurie hervorrufen, welche 8 Tage lang dauerte.

Hallion und Carrion[3]) machen übrigens, ohne die angegebene Erklärung von Castaigne und Rathery zu verwerfen, noch auf die von ihnen konstatierte Tatsache aufmerksam, daß nämlich die intra-

---

1) Strauß l. c.

2) Castaigne et Rathery, Etude expérimentale de l'action des solutions de chlorure de sodium sur l'épithel rénale. La semacae méd. 1903. No. 38.

3) Hallion et Carrion, Influence de chlorurémie sur l'albuminurie. Soc. de Biol. 1903. 14 novembre.

venösen Kochsalzlösunginjektionen das Eiweiß physikalisch-chemisch beeinflussen können, sodaß seine Koagulationstemperatur sich ändert. Sie glauben deshalb, daß ähnliche Einflüsse auch bei der Kochsalzretention im Verlaufe von Nephritis zu stande kommen können.

Neuerdings haben wieder Achard und Paisseau[1]) nach intravenösen Injektionen von hypo- (—0,20° bis —0,25°) und hypertonischen (—1,50°) Kochsalzlösungen ebenfalls anatomische Veränderungen im Nierenepithel hervorrufen können, welche den von Castaigne und Rathery erhaltenen, sehr nahe standen.

2. Der prozentuale Gehalt an Gesamtasche änderte sich in der Periode III garnicht; er blieb zwischen 0,99 % und 1,08 %; der tägliche Aschengehalt des Harns zeigt vielleicht eine unbedeutende Steigerung in den ersten Tagen dieser Periode, als der Kranke noch 10 g Kochsalz pro die zu sich nahm; dann aber bei kleinerer Kochsalzzulage überstieg er die Zahlen der vorherigen Periode nicht. 3. Sowohl der prozentuale als der absolute Kochsalzgehalt des Harns vergrößerte sich deutlich, besonders in der ersten Hälfte dieser Periode bei größerer Kochsalzzulage. 4. Im Gegensatz dazu ist der prozentuale und der tägliche Gehalt an Achloriden der Harnasche in dieser Periode gesunken, was 5. auch eine Aenderung des Verhältnisses des Kochsalzes zu der Gesamtasche des Harns hervorrief; es näherte sich jetzt den Zahlen, welche bei gemischter Kost zu beobachten waren.

Vergleichen wir hier die tägliche Kochsalzzufuhr und Ausfuhr, so ergibt sich, daß größtenteils die Menge des ausgeschiedenen Kochsalzes kleiner war als die des eingeführten. (Der dritte Tag dieser Periode kann hier nicht mitgerechnet werden, da der Kranke an diesem Tage außer Milch nichts mehr genossen hat.) Jedenfalls ist am Ende dieser Periode bei geringer Kochsalzzulage der Unterschied zwischen der eingeführten und ausgeschiedenen Kochsalzmenge sehr klein, sodaß man beinahe von Kochsalzgleichgewicht sprechen kann. Im Ganzen, wie aus der Tabelle IIA ersichtlich, hielt der Kranke während dieser Periode 4,7373 Kochsalz zurück bei gleichzeitiger Körpergewichtssteigerung von 0,9 kg.

Periode IV dauerte 6 Tage. Hier war die Diät mit derjenigen der Periode II identisch. Auch sind hier die Veränderungen im Harn denjenigen, welche beim Uebergang von der gemischten kochsalzreichen Nahrung zur kochsalzarmen Diät zu beobachten waren, ganz analog. 1. Indem die Harnmenge und das spezifische Gewicht des Harns unverändert blieben, verminderte sich der Eiweißgehalt des letzteren noch weiter. 2. Der prozentuale und absolute Gehalt an Gesamtasche weisen eine ganz geringe Verminderung auf. 3. Der prozentuale und tägliche Kochsalzgehalt des Harns verminderten sich bedeutend und 4. der prozentuale und absolute Gehalt an Achloriden der Harnasche erfuhren eine geringe Steigerung. 5. Das Verhältnis des Kochsalzes zu der Gesamtasche des Harns änderte sich in der-

---

1) Achard et Paisseau. Altérations cellulaires produites par les grandes injections des solution hypotoniques et hypertoniques. Soc. de biol. 1904. 26 Mars.



selben Richtung wie in der Periode II und wuchs allmählich bis 1 : 2,16 an.

Die tägliche Kochsalzbilanz zeigt in dieser Periode ebenso wie in der Periode II einen Ueberschuß bezüglich der Ausfuhr, sodaß schließlich auch jetzt wieder, wie aus der Tabelle II A zu ersehen ist; eine Dechloruration des Körpers von 13,1869 g stattgefunden hat. Der Kranke verlor aber, was bemerkenswert ist, nicht mehr an Gewicht; trotz des Kochsalzverlustes nahm er sogar 0,7 kg zu, wahrscheinlich infolge der Besserung des allgemeinen Ernährungszustandes.

Wenn die Veränderungen im Harn während der letzten Periode nicht so scharf ausgesprochen waren, als in der Periode II, so kann man sich diese Tatsache dadurch zu erklären suchen, daß der Unterschied zwischen den Perioden I und II viel schärfer war, als derjenige zwischen den Perioden III und IV, da doch in den letzten Tagen der Periode III der Kranke nur einen geringen Ueberschuß an Kochsalz bekam, und zwar kaum 4 g NaCl.

Der Kochsalzgehalt des Kotes war in den beiden zuletzt besprochenen Perioden gering; besonders trifft das bei Periode II zu, wenngleich der prozentuale Kochsalzgehalt sich nicht bedeutend vermindert hat; es ist noch zu bemerken, daß in der Periode II der Kot viel wasserreicher, als in den beiden anderen war.

Periode V. Schlußperiode von eintägiger Dauer mit gemischter Kost. Hier möchte ich nur notieren, daß sowohl der Aschen- als der Kochsalzgehalt des Harns in dieser Periode den Zahlen der Periode I sehr nahe stehen.

Wenn wir jetzt die Ergebnisse dieser Untersuchung mit denjenigen des früher besprochenen normalen Falles vergleichen, so ergibt sich, daß die Veränderung, die wir im Harne, sowohl bei dem Uebergang von einer kochsalzreichen Diät zu einer kochsalzarmen, als umgekehrt konstatieren konnten, im Großen und Ganzen in beiden Fällen analog waren. Doch können wir diese Veränderung keinesfalls identisch nennen. Die Unterschiede sind ziemlich klar und bestehen darin, daß in dem Falle von Nephritis 1. die Veränderungen im Harn nicht so rasch eintraten; 2. daß sie, absolut genommen, nicht so scharf ausgesprochen waren, kein normales Maximum erreichten; 3. daß die kochsalzarme Nahrung sowohl beim Bestehen der Oedeme, als nach völligem Schwinden derselben eine große Dechloruration des Körpers verursachte, welche in den Perioden II und IV zusammen beinahe 90 g Kochsalz betrug; 4. daß trotz dieser enormen Dechloruration kein Kochsalzgleichgewicht zu erzielen war.

Auch in diesem Falle konnte ich zweimal die Blutuntersuchung ausführen, und zwar habe ich hier ebenfalls den Trockenrückstand, den Aschen- und Kochsalzgehalt des Gesamblutes und des Serums bestimmt. Die erste Untersuchung fällt in diejenige Periode, als der Kranke noch Oedeme hatte, die zweite wurde nach völligem Schwinden der Oedeme ausgeführt. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in der Tabelle II B zusammengestellt.

Wir sehen hier zunächst, daß die Trockensubstanz sowohl des

Tabelle IIB.

Datum		Trocken %	Asche %	Na Cl %
18. 1.	Blut	16,44	0,93	0,53
	Serum	6,43	0,93	0,62
1. 2.	Blut	17,89	0,88	—
	Serum	8,03	0,89	0,65

Gesamtblutes als des Serums, besonders bei der ersten Untersuchung viel kleiner war, als normal. Wir hatten also in diesem Falle mit einer Hydrämie zu tun, wie sie schon von verschiedenen Autoren bei Nephritis konstatiert wurde. Bei der zweiten Untersuchung verminderte sich diese Hydrämie ziemlich deutlich, und zwar um 1,5%, was vollständig verständlich ist, da sich der Zustand des Kranken zu dieser Zeit bedeutend gebessert hatte und die Oedeme, wie gesagt, verschwunden waren. Die genannte Hydrämie bezieht sich aber nur auf das Eiweiß, es war also nur eine Hypalbuminämie vorhanden, da der Gehalt des Blutes und des Serums an Gesamtasche und speziell an Kochsalz nicht vermindert war. Im Gegenteil, beide befanden sich an der oberen Grenze der Norm oder sogar überstiegen dieselbe ein klein wenig. Eigentlich sollten wir im Anschluß an die von früher citierten Autoren bei Nephritis festgestellte Kochsalzretention eher einen erhöhten Gehalt an Kochsalz und eo ipso an Gesamtasche in unserem Falle erwarten können. Die angeführten Untersuchungen ergaben aber, daß dies hier nicht der Fall war, daß also die eventuelle Kochsalzretention in unserem Falle wenigstens auf die Zusammensetzung des Blutes und des Serums keinen Einfluß hatte. Diese Ergebnisse entsprechen übrigens den von anderen Autoren erhaltenen Resultaten vollständig, wenn ich hier nur diejenigen von Strauß erwähne. Dieser Autor fand, was zunächst die Blutasche betrifft, daß bei chronischer parenchymatöser Nephritis der Aschengehalt des Blutes 0,66%—0,86%, und bei chronisch interstitieller Nephritis 0,6%—0,94% betrug. Was den Kochsalzgehalt des Blutes betrifft, so fand Strauß bei chronisch interstitieller Nephritis 0,507%—0,682%, Zahlen, die mit den von mir erhaltenen vollständig übereinstimmen. Die von Strauß citierten Autoren, wie Schmidt, Jarisch, v. Limbeck, Runeberg, v. Koranyi, Biernacki, Senator und andere haben ähnliche Resultate erhalten. Solche Ergebnisse widersprechen aber garnicht der Tatsache der Kochsalzretention bei Nephritis, da das Kochsalz hauptsächlich nicht im Blute, sondern in den Geweben und in der Oedemflüssigkeit, wie wir weiter noch näher auseinandersetzen werden, zurückgehalten wird. Die Oedemflüssigkeit enthält eben, wie aus den Untersuchungen von Runeberg, Senator und Strauß hervorgeht, öfters viel mehr Kochsalz als das Blut. Daß eine Kochsalzretention auch in unserem Falle vorhanden war, dafür spricht jene enorme Dechloruration, welche bei der Anwendung kochsalzarmer

Nahrung eingetreten ist, worüber ich übrigens noch später eingehend sprechen werde.

Nachdem ich die ersten Fälle etwas genauer besprochen habe, kann ich mich über die übrigen etwas kürzer fassen.

Fall III. Dur. J., 54 Jahre alt, wurde am 8. 2. in die Abteilung aufgenommen. Die Krankheit begann vor $2^1/_2$ Wochen mit ausgedehnten Oedemen des ganzen Körpers. Bei der Aufnahme klagt er über Atemnot und Husten. Vor 10 Jahren hatte er eine ganz ähnliche Krankheit durchgemacht und blieb damals mehrere Wochen im Krankenhaus. Bis vor $2^1/_2$ Wochen soll er aber seitdem stets gesund gewesen sein. Am Anfang der jetzigen Erkrankung schied er wenig Urin ab, jetzt ist die Urinmenge etwas größer. Keine Kopfschmerzen, kein Erbrechen, keine Diarrhoe. Infektiöse Krankheiten will der Patient nie gehabt haben.

Status praesens: Patient ist ein mittelgroßer Mann von kräftigem Knochenbau und mäßigem Ernährungszustande. Die Haut und die sichtbaren Schleimhäute sind auffallend blaß. Es besteht keine Zyanose, kein Fieber. Der ganze Körper ist sehr stark geschwollen. Hydrothorax duplex, links stärker als rechts. Die Herzgrenzen sind nicht vergrößert. Am Herzen ist ein systolisches Geräusch zu hören. Der zweite Aortenton ist verstärkt. Im Harn bei über 1000 ccm Tagesmenge 8—9 ‰ Eiweiß; im Sediment Leukozyten, rote Blutkörperchen, hyaline und granulierte Zylinder.

Diagnosis: Nephritis chronica mixta.

Bis zur Zeit der vorgenommenen Harnuntersuchung blieb der Kranke auf gemischter Kost und bekam ebenso wie später während der Untersuchungszeit keine Diuretika und keine Herzmittel.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind in der Tabellle III zusammengestellt.

Die Untersuchung dauerte, wie aus der Tabelle III ersichtlich, 35 Tage und umfaßte folgende 4 Perioden.

Periode I mit gemischter Kost dauerte 5 Tage. 1. Die Harnmenge war hier ziemlich hoch, dass pezifische Gewicht normal und der Eiweißgehalt groß, 5—7 ‰. 2. Der prozentuale Gehalt an Kochsalz war hier verhältnismäßig gering. Der tägliche Kochsalzgehalt dagegen, mit Ausnahme der ersten zwei Tage, annähernd normal. Im Laufe dieser Periode gingen die Oedeme nicht zurück, im Gegenteil, sie nahmen sogar etwas zu, wie man aus dem Verhalten des Körpergewichts schließen kann; das letztere stieg nämlich von 88 kg bis 90,1 kg, d. h. also um mehr als 2 kg.

Periode II, von 16 tägiger Dauer. Hier bekam der Kranke die übliche kochsalzarme Nahrung und das Verhalten des Harns war folgendes: 1. Die Tagesmenge des Harns ist in diesem Falle, im Gegensatz zur Norm und zu dem früher besprochenen Nephritisfalle, nicht gesunken, sondern sogar bedeutend in die Höhe gestiegen, wobei sie an einzelnen Tagen 4000 ccm und darüber betrug. Das spezifische Gewicht des Harns, ebenso wie der Eiweißgehalt desselben, verminderten sich allmählich. 2. Der prozentuale Aschengehalt des Harns war am Anfang dieser Periode annähernd normal, später etwas kleiner;

Tabelle III.

Datum	Periode	Diät: Milch ccm	Diät: Brot g	Diät: Butter g	Diät: Eier Stück	Diät: Na Cl g	Diät: Wasser ccm	Diät: Ges.-Na Cl	Harn: Menge ccm	Harn: Spec. Gew.	Harn: Eiweiss ‰	Harn: Asche %	Harn: Asche Ges.	Harn: Na Cl %	Harn: Na Cl Ges.	Harn: Achloride %	Harn: Achloride Ges.	Harn: Na Cl : Asche	Kot: Gewicht frisch	Kot: Gewicht trocken	Kot: Na Cl %	Kot: Na Cl Ges.	Körpergewicht
14. 2.	I	Gemischte Kost							1700	1016	7	—	—	0,5265	8,9505	—	—	—	—	—	—	—	88,0
15. 2.				„			„		1900	1015	4½	—	—	0,5616	10,6704	—	—	—	—	—	—	—	
16. 2.				„			„		2250	1015	4	—	—	0,6084	13,689	—	—	—	—	—	—	—	
17. 2.				„			„		2470	1014	5	—	—	0,6786	10,7614	—	—	—	—	—	—	—	
18. 2.				„			„		2100	1015	5	—	—	0,7488	15,7248	—	—	—	—	—	—	—	
19. 2.	II	1860	425	40	4	—	—	5,6075	2150	1016	5	—	—	0,6669	14,3384	—	—	—	115,5	26,3	0,99	0,2604	90,1
20. 2.		1860	305	40	4	—	—	5,1875	2200	1016	4	—	—	0,6435	14,157	—	—	—	„	„	„	„	
21. 2.		1860	435	40	4	—	—	5,6425	3170	1015	4	1,00	31,7	0,7354	23,3122	0,2646	8,3878	1 : 1,36	„	„	„	„	
22. 2.		1860	410	40	2	—	—	5,355	3160	1013	3	0,95	30,02	0,6903	21,8135	0,2597	8,2065	1 : 1,38	„	„	„	„	
23. 2.		1860	410	40	6	—	—	5,755	4160	1014	3	0,89	37,024	0,6669	27,743	0,2231	9,281	1 : 1,33	„	„	„	„	
24. 2.		1860	410	40	4	—	—	5,555	3860	1014	3	0,91	35,126	0,6318	24,4275	0,2782	10,6985	1 : 1,44	„	„	„	„	
25. 2.		1860	410	40	4	—	—	5,555	3480	1013	3	0,98	34,104	0,585	20,358	0,395	13,746	1 : 1,68	„	„	„	„	
26. 2.		1860	440	40	4	—	—	5,66	3460	1013	2½	1,00	34,6	0,585	20,241	0,415	14,359	1 : 1,71	„	„	„	„	
27. 2.		1860	430	40	4	—	—	5,625	3360	1015	5½	0,96	32,256	0,585	19,556	0,375	12,7	1 : 1,64	„	„	„	„	
28. 2.		1860	415	40	4	—	—	5,5725	3220	1015	4	0,92	29,624	0,5148	16,5766	0,4052	13,0474	1 : 1,79	„	„	„	„	
29. 2.		1860	450	40	4	—	—	5,695	3000	1013	3	0,78	23,4	0,4329	12,987	0,3471	10,413	1 : 1,80	„	„	„	„	
1. 3.		1860	460	40	4	—	—	5,73	2970	1012	2½	0,75	22,275	0,3978	11,8147	0,3522	10,4603	1 : 1,88	„	„	„	„	
2. 3.		1860	440	40	4	—	—	5,66	4000	1010	2	0,72	28,8	0,4914	19,656	0,2286	9,144	1 : 1,47	„	„	„	„	
3. 3.		1860	455	40	4	—	—	5,7125	3020	1012	2½	0,76	22,952	0,4914	14,8403	0,2686	8,1117	1 : 1,55	„	„	„	„	
4. 3.		1860	420	40	4	—	—	5,59	2360	1012	3	0,79	18,644	0,468	11,0498	0,322	7,5992	1 : 1,69	„	„	„	„	
5. 3.		1860	430	40	4	—	—	5,625	3750	1011	2½	0,84	31,5	0,5499	20,6212	0,2901	10,8787	1 : 1,53	„	„	„	„	62,5
6. 3.	III	1860	415	40	4	10	625	15,5725	3000	1012	3	0,83	24,9	0,5499	16,497	0,2801	8,403	1 : 1,51	60,0	11,0	0,35	0,0385	
7. 3.		1860	425	40	4	—	—	5,6075	3270	1015	2	0,90	29,43	0,6318	20,6599	0,2682	8,7701	1 : 1,42	„	„	„	„	
8. 3.		1550	440	40	2	4	620	8,84	2880	1015	2	0,82	23,616	0,5031	14,4893	0,3162	9,1267	1 : 1,63	„	„	„	„	
9. 3.		1860	420	40	4	5	720	10,59	2970	1012	1	0,80	23,76	0,5616	16,6795	0,2384	7,0905	1 : 1,43	„	„	„	„	
10. 3.		1860	425	40	4	5	490	10,6075	2600	1010	1	0,77	20,02	0,5499	14,2974	0,2201	5,7226	1 : 1:40	„	„	„	„	62,25
11. 3.		1860	450	40	4	5	460	10,695	1550	1014	1	0,79	12,245	0,4797	7,4353	0,3103	4,8096	1 : 1,65	„	„	„	„	
12. 3.		1860	450	40	4	6	490	11,695	2740	1010	1	0,81	22,194	0,5382	14,7467	0,2718	7,4473	1 : 1,51	„	„	„	„	
13. 3.		1860	420	40	4	7	590	12,59	2250	1011	1	0,92	20,7	0,6084	13,689	0,3116	7,011	1 : 1,51	„	„	„	„	
14. 3.		1860	420	40	6	8	720	13,79	2000	1012	1	0,87	17,4	0,5967	11,934	0,2733	5,466	1 : 1,46	„	„	„	„	61,5
15. 3.	IV	1860	425	40	4	—	360	5,6075	2750	1015	1	0,80	22,0	0,585	16,0875	0,215	5,9125	1 : 1,37	110,0	27,7	0,24	0,0665	
16. 3.		1860	430	40	4	—	360	5,625	2640	1011	½	0,75	19,8	0,4329	11,4286	0,3171	8,3714	1 ; 1,73	„	„	„	„	
17. 3.		1860	425	40	4	—	360	5,6075	1640	1010	1	0,60	9,84	0,3627	5,9483	0,2473	3,8917	1 : 1,65	„	„	„	„	
18. 3.		1860	450	40	4	—	130	5,695	1550	1011	¾	0,65	10,075	0,3393	5,2592	0,3107	4,8158	1 : 1,92	„	„	„	„	
19. 3.		1860	430	40	4	—	315	5,625	1540	1010	¾	0,64	9,856	0,3393	5,2252	0,3007	4,6308	1 : 1,89	„	„	„	„	62,25

der absolute Aschengehalt dagegen überstieg die normalen Zahlen sehr bedeutend, besonders am Anfang, wo auch größere Harnmengen ausgeschieden wurden; im allgemeinen zeigte der Gehalt des Harnes an Gesamtasche ziemlich große Schwankungen 3. Der prozentuale Kochsalzgehalt des Harns verminderte sich allmählich, der absolute war nur am Anfang dieser Periode ebenso groß, als in der vorherigen, dann stieg er aber bedeutend an, um schließlich wieder etwas zu sinken; er blieb aber bis zum Ende dieser Periode sehr hoch und zeigte ziemlich große Schwankungen. 4. Der prozentuale und tägliche Gehalt des Harnes an Achloriden der Asche zeigen nichts Regelmäßiges in ihrem Verhalten. 5. Das Verhältnis des Kochsalzes zur Gesamtasche des Harns stieg analog zu den früher beschriebenen Fällen von 1 : 1,36 bis 1 : 1,88, sank aber am Ende dieser Periode wieder etwas nieder.

Der Kochsalzgehalt des Kotes war auch in diesem Falle vollkommen normal, obwohl er vielleicht an der oberen Grenze der Norm lag.

Vergleichen wir die täglich eingeführten Kochsalzmengen mit den ausgeschiedenen, so bemerken wir, daß hier ein großer Ueberschuß bezüglich der Exkrete und zwar des Harns zu konstatieren ist. Die ausgeschiedenen Kochsalzmengen waren so groß, daß der Kranke z. B. an einem Tage (23. 2.) um 22 g Kochsalz mehr ausgeschieden, als aufgenommen, hat. Im ganzen, wie aus der Tabelle 3A ersichtlich, verlor der Kranke im Laufe dieser Periode 208,126 g Kochsalz.

Tabelle IIIA.

Periode	Eingen. Na Cl	Ausgesch. im Harn	Ausgesch. im Kot Na Cl	Ausgesch. zu-sammen	Na Cl-Bilanz	Körp.-Gew.
II	**89,5275**	293,4871	4,1664	**297,6535**	**— 208,126**	**— 27,6**
III	**99,9875**	130,4281	0,3465	**130,7746**	**— 30,7871**	**— 1,0**
IV	**28,16**	43,9487	0,3325	**44,2812**	**— 16,1212**	**+ 0,75**

Selbstverständlich mußte diese enorme Kochsalzelimination durch die Ausscheidung einer kochsalzreichen Substanz verursacht werden; es war in diesem Falle die Oedemflüssigkeit, welche im Laufe der Periode II sich außerordentlich vermindert hatte. Ueber die Ausdehnung der Oedeme und die Menge der verlorenen Oedemflüssigkeit gibt uns am besten das Verhalten des Körpergewichts Aufschluß; wie aus der Tabelle ersichtlich, verlor der Kranke im Laufe von 16 Tagen 27,6 kg.

Periode III, von 9 tägiger Dauer. Bei der unveränderten Nahrung bekam der Kranke 4—10 g Kochsalzzulage täglich. Hier ergab die Untersuchung folgendes: 1. Die Harnmenge blieb trotz vergrößerter Wasserzufuhr (der Kranke trank 460—720 ccm Wasser täglich) unverändert, und zwar ziemlich groß bis zum Ende der Periode;

ebenso waren Veränderungen am spezifischen Gewicht kaum zu konstatieren; der Eiweißgehalt des Harns verminderte sich aber weiter allmählich. 2. Der prozentuale Aschengehalt blieb im großen und ganzen ebenso groß, als am Ende der vorigen Periode, nur selten war er etwas größer; dasselbe gilt auch von dem täglichen Aschengehalt. 3. Sowohl der prozentuale, als der tägliche Kochsalzgehalt des Harns stieg sehr wenig an, wobei der Prozentsatz im Laufe dieser Periode ziemlich konstant blieb. 4. Der prozentuale Gehalt an Achloriden der Harnasche war hier ebenso groß, wie am Ende der vorigen Periode, der absolute sank allmählich mit ziemlich großen Schwankungen. 5. Das Verhältnis des Kochsalzes zu der Gesamtasche des Harns war hier demjenigen in den früheren Fällen in den entsprechenden Perioden analog und betrug annähernd 1 : 1,5.

Der Kochsalzgehalt des Kotes war hier auffallend klein, und zwar sowohl prozentual als absolut.

Die tägliche Kochsalzbilanz zeigt in diesem Falle im Gegensatz zu den früher besprochenen auch bei überschüssiger Kochsalzzufuhr das Ueberwiegen der Ausscheidung über die Einfuhr; deswegen haben wir in dieser Periode keine Kochsalzretention, sondern ebenfalls wie in der vorigen, einen Kochsalzverlust zu notieren, welcher, wie aus der Tabelle 3 A ersichtlich, 30,7871 g betrug. Gleichzeitig sank ebenfalls das Körpergewicht noch weiter bis 61,5 kg, d. h. um 1 kg. Dabei verschwanden die Oedeme vollständig.

Periode IV, von 5 tägiger Dauer, war der Periode II analog. 1. Hier fiel die Harnmenge rasch bis zu normalen Zahlen mit ziemlich niedrigem spezifischem Gewicht und immer kleiner werdendem Eiweißgehalt. 2. Der prozentuale und tägliche Aschengehalt, sowie 3. der prozentuale und absolute Kochsalzgehalt des Harns verminderten sich bedeutend neben 4. unverändertem prozentualem und vermindertem absolutem Gehalt an Achloriden der Harnasche. 5. Das Verhältnis des Kochsalzes zu der Gesamtasche des Harns änderte sich wieder in derselben Richtung wie in der Periode II bis 1 : 1,92.

Der Kochsalzgehalt des Kotes war hier größer, als in der vorigen Periode, doch blieben noch sowohl die absolute, wie besonders die prozentuale Kochsalzmenge auffallend klein.

Die Kochsalzbilanz ergibt in dieser Periode einen weiteren Kochsalzverlust von 16,1212 g (s. Tab. 3a) neben einer Gewichtssteigerung von 0,75 kg. Bemerkenswert ist aber in diesem Falle das ziemlich rasch nach dem Verschwinden der Oedeme eingetretene Kochsalzgleichgewicht (s. 17. 3., 18. 3., 19. 3., Tab. 3), was wir in dem vorigen Falle nicht gesehen haben.

Im ganzen verhielt sich dieser Fall etwas anders, als der früher besprochene Fall II. Dort waren bei dem Diätwechsel ebensolche Veränderungen im Harn zu konstatieren, wie in dem normalen Falle; obwohl diese Veränderungen nicht so scharf ausgesprochen waren, worauf ich schon oben aufmerksam gemacht habe. Hier waren die entsprechenden Harnveränderungen noch schwächer oder wir konnten sogar ein ganz umgekehrtes Verhalten des Harns beobachten. Wenn wir eine Erklärung hierfür in dem klinischen Bilde der Erkrankung

finden wollen, so können wir dieselbe in dem raschen Verschwinden der sehr ausgedehnten Oedeme erblicken. Es ist noch zu betonen, daß diese Oedeme hier mit Hilfe der angewandten kochsalzarmen Diät, der einzigen therapeutischen Maßnahme, die in diesem Falle Anwendung gefunden hat, zum völligen Schwinden gebracht werden konnten. Auffallend ist es noch, daß während der Periode III bei vergrößerter Kochsalzzufuhr doch eine Dechloruration des Körpers eingetreten ist; der Kranke verhielt sich so, als ob gar keine Kochsalzzulage stattgefunden hätte. Die Periode III kann man hier also als Fortsetzung der Periode II betrachten, da der Kranke mit größter Leichtigkeit nicht nur die zugelegte Kochsalzmenge, sondern noch einen Ueberschuß von Kochsalz ausschied und sogar ödemfrei wurde. Die Elimination des zurückgehaltenen Kochsalzes war hier so rasch, daß am Ende der Periode IV schon, wie gesagt, das Kochsalzgleichgewicht zu konstatieren war; das bedeutet, daß der Kranke sich von der ganzen retinierten Kochsalzmenge befreite. Ich komme übrigens auf diese Tatsache noch einmal zurück.

Im Gegensatz zu den beiden Fällen von Nephritis mit Oedemen gehe ich jetzt zu den Fällen von parenchymatöser Nephritis ohne Oedeme über.

Fall IV. Gw. A., 35 Jahre alt, erkrankte 6 Tage vor der Aufnahme in die Abteilung mit Oedemen des ganzen Körpers. Er klagt dabei über Husten und Atemnot. Früher will er immer gesund gewesen sein und nie Oedeme gehabt haben. Es bestehen keine Kopfschmerzen, kein Erbrechen und sonstige Klagen.

Status praesens. Patient ist ein mittelgroßer Mann von kräftigem Knochenbau und mäßigem Ernährungszustande. Die Haut sowie die sichtbaren Schleimhäute sind blaß. Es besteht kein Fieber. Mäßige Oedeme des ganzen Körpers. In den Lungen findet man einzelne trockene bronchitische Rasselgeräusche. Am Herzen und in den Bauchorganen ist nichts Abnormes zu finden. Im Harn bei 1000—1500 ccm Tagesmenge sind 5—6 $^0/_0$ Eiweiß vorhanden. Im Sediment Leukozyten, rote Blutkörperchen und einzelne hyaline und granulierte Zylinder.

Diagnosis. Nephritis parenchymatosa sub chronica.

Die Untersuchung habe ich in diesem Falle erst einen Monat nach der Aufnahme des Kranken vorgenommen; zu dieser Zeit war Patient schon vollkommen ödemfrei. Die Oedeme verschwanden hier übrigens sehr rasch und zwar im Laufe von zehn Tagen unter Anwendung von Koffein und Bettruhe. Im allgemeinen fühlte sich der Patient zur Zeit der Untersuchung vollkommen wohl und sprach nur das Verhalten des Harns für das Bestehen der Krankheit.

Die Untersuchungsresultate von diesem Falle sind in der Tabelle IV zusammengestellt.

Die Untersuchung dauerte, wie aus der Tabelle ersichtlich, 25 Tage und umfaßte folgende 5 Perioden:

Periode I. Bei gemischter Kost schied hier der Kranke etwas erhöhte Tagesmengen Harn von verhältnismäßig hohem spezifischem Gewicht und mit normalem Kochsalzgehalt aus, sowohl prozentual als absolut genommen.

Tabelle IV.

Datum	Periode	Nahrung							Harn					Körpergewicht
		Milch ccm	Brot g	Butter g	Eier Stück	Na Cl g	Wasser ccm	Ges.-Na Cl	Menge ccm	Spec. Gew.	Eiweiss %	Na Cl %	Na Cl Ges.	
22. 1.	I	Gemischte Kost							1920	1020	2½	0,9945	19,0944	66,25
23. 1.	II	1840	435	40	4	—	—	5,6025	1740	1018	2½	0,819	14,2506	
24. 1.		1880	475	40	4	—	—	5,6825	1260	1020	1	0,7488	9,4349	
25. 1.		1890	460	40	4	—	—	5,79	1100	1020	¾	0,585	6,435	
26. 1.		1870	450	40	4	—	—	5,715	1350	1020	½	0,6993	9,3191	
27. 1.		1880	435	40	4	—	—	5,6825	1600	1020	½	0,7605	12,168	
28. 1.		1860	440	40	4	—	—	5,66	1210	1021	1	0,5733	6,9369	
29. 1.		1860	475	40	4	—	—	5,7825	1740	1021	1	0,5967	10,3826	
30. 1.		1860	455	40	4	—	—	5,7125	1230	1020	2	0,5616	6,9077	
31. 1.		1860	445	40	4	—	—	5,6775	1310	1022	1	0,6201	8,1233	
1. 2.		1860	415	40	4	—	—	5,5725	1260	1022	1½	0,5733	7,2236	64,00
2. 2.	III	1860	445	40	4	10	500	15,6775	1470	1022	1	0,7605	11,1794	
3. 2.		1860	445	40	3	10	380	15,5775	1350	1021	2	1,1817	15,9529	
4. 2.		1860	585	40	2	10	400	15,9675	1160	1023	4	0,8073	9,3647	
5. 2.		1860	445	40	4	10	350	15,6775	1130	1022	1½	1,0647	12,0311	
6. 2.		1860	440	40	4	10	400	15,66	1550	1021	1½	1,17	18,135	
7. 2.		1860	470	40	4	10	750	15,765	1970	1020	1	1,1349	22,3575	67,00
8. 2.	IV	1860	445	40	2	—	—	5,4775	1240	1020	1½	0,6084	7,5442	
9. 2.		1860	365	40	4	—	—	5,3975	1140	1021	1	0,8892	10,1369	
10. 2.		1860	455	40	4	—	—	5,7125	1640	1017	1½	0,9594	15,7342	
11. 2.		1860	380	40	4	—	—	5,45	1180	1021	1	0,819	9,6642	
12. 2.		1860	460	40	4	—	—	5,73	1200	1022	1	0,7137	8,7804	
13. 2.		1860	385	40	2	—	—	5,1675	1140	1021	1	0,7371	8,4029	
14. 2.		1860	445	40	4	—	—	5,6775	1170	1021	1	0,6318	7,3921	66,6
15. 2.	V	Gemischte Kost							1150	1023	1	0,7605	8,7457	

Periode II mit kochsalzarmer Diät dauerte in diesem Falle zehn Tage. Hier waren folgende Veränderungen im Harn zu konstatieren: 1. die Harnmenge verminderte sich, das spezifische Gewicht des Harns blieb beinahe unverändert und der Eiweißgehalt des Harns wurde allmählich kleiner; 2. sowohl der prozentuale als der absolute Kochsalzgehalt des Harns wurden im Laufe der Periode immer und immer kleiner mit gewissen unregelmäßigen Schwankungen.

Die tägliche Kochsalzbilanz ergibt hier einen beständigen Ueberschuß bezüglich der Ausscheidung; deswegen schied der Kranke im Laufe der ganzen Periode 34,3041 g Kochsalz mehr aus, als er eingenommen hat (s. Tab. IVa.) Obwohl der Patient von Anfang der Untersuchung an vollkommen ödemfrei war, verlor er gleichzeitig mit dem Kochsalzverlust 2,25 kg an Körpergewicht.

Periode III mit Kochsalzzulage von 10 g täglich zu derselben Diät. 1. Hier wurde die Harnmenge trotz stark vergrößerter Wasserzufuhr (s. Tab. IV) nicht viel größer, als in der vorigen Periode;

ebenso änderte sich fast garnicht das spezifische Gewicht des Harns. Dagegen kann ich hier eine Steigerung des Eiweißgehalts unter der Einwirkung der Kochsalzzulage in den ersten Tagen dieser Periode konstatieren, was im Sinne der früher angeführten Experimente von Castaigne und Rathery (l. c.) als Folge der Reizung des Nierenepithels durch den vergrößerten Kochsalzgehalt des Harns zu erklären ist; doch dauert diese Reizung in unserem Falle nicht lange und am Ende derselben Periode fiel der Eiweißgehalt des Harns wieder zu den früheren Zahlen herunter. Der Körper resp. die Nieren haben sich also ziemlich schnell an den erhöhten Kochsalzgehalt angepaßt. 2) Der prozentuale und der absolute Kochsalzgehalt des Harns stiegen bedeutend an; trotzdem waren aber größtenteils die Kochsalzabgaben kleiner als die Einnahmen, so daß der Körper im Laufe dieser Periode, wie aus der Tabelle IVa ersichtlich, 5,3044 g Kochsalz zurückgehalten hat. Gleichzeitig konnte ich eine Steigerung des Körpergewichts von 3 kg konstatieren, ohne daß die Oedeme erschienen. Wenn wir also diese Körpergewichtszunahme als Folge der Wasserretention betrachten, so zeigt sich, daß gewisse Nephritiker ziemlich viel Wasser zurückbehalten können, ohne daß sie Oedeme bekommen, was den früher zitierten Beobachtungen von Widal vollkommen entspricht. Es ist wohl möglich, daß bei längerer Dauer dieser Periode mit erhöhter Kochsalzzufuhr, wir den Patienten bis zum Erscheinen der Oedeme bringen könnten; da er sich schon in dem präödematösen Stadium nach Widal befand.

Tabelle IVA.

Periode	Eingen. Na Cl	Ausgesch. Na Cl	Na Cl-Bilanz	Körper-Gew.
II	56,8775	91,1816	— 34,3041	— 2,25
III	94,325	89,0206	+ 5,3044	+ 3,00
IV	38,6125	67,6548	— 29,0423	— 0,4

Periode IV dauerte 7 Tage. Hier war die Ernährung des Kranken mit derjenigen der Periode II identisch. Auch hier sind analoge Veränderungen zu notieren; der Kranke verlor auch hier einen Ueberschuß an Kochsalz, der 29,0423 g betrug (s. Tab. IVa) bei gleichzeitiger Verminderung des Körpergewichts um nur 0,4 kg. Es bleibt noch zu bemerken, daß trotz dieser weiteren Dechloruration der Körper auch jetzt noch nicht zum Stadium des Kochsalzgleichgewichts gebracht werden konnte.

Periode V mit gemischter Kost. Hier fällt nur die verhältnismäßig kleine bei dieser Diät absolute Kochsalzmenge des Harns auf. Wahrscheinlich konnte sich der Körper mit einem Male dem vergrößerten Kochsalzgehalt der Nahrung nicht anpassen.

Im großen und ganzen erinnert dieser Fall, was das Verhalten der Chloride betrifft, an den früher beschriebenen Fall II, obwohl der

letztere noch während des Bestehens der Oedeme zur Untersuchung kam, während der Patient vom Fall IV im ödemfreien Stadium untersucht wurde: auch hier konnten wir dieselben Veränderungen am Harn bei dem Diätwechsel konstatieren, wie bei gesunden Nieren, doch waren diese Veränderungen nicht so scharf ausgesprochen und traten erst allmälig ein. Auch hier, wie in dem Fall II fand eine bedeutende Dechloruration des Körpers statt, doch fehlte auch hier wieder trotz verhältnismäßig langer Dauer der Beobachtung das Stadium des Kochsalzgleichgewichts gänzlich.

Fall 5. Lang, J., 59 Jahre alt, wurde aufgenommen am 30. 3. 04 mit den Klagen über Kreuzschmerzen. Vor einem Jahre blieb er sieben Wochen lang im Krankenhaus liegen wegen Nierenentzündung; er verließ damals das Hospital anscheinend gesund. Die Oedeme, welche damals vorhanden waren, traten aber seit jener Zeit nicht wieder auf, der Patient soll sich aber die ganze Zeit sehr vorsichtig ernährt haben. Er hat keine Kopfschmerzen, sein Sehvermögen hat sich nicht verschlimmert. Vor 7 Jahren hat er Typhus durchgemacht.

Status praesens: Patient ist ein kleiner Mann von gutem Knochenbau und mäßigem Fettpolster. Die Haut und die sichtbaren Schleimhäute sind etwas blaß. Es besteht kein Fieber, keine Oedeme. In den Lungen findet man einzelne bronchitische Rasselgeräusche. Im Herzen und in den Bauchorganen ist nichts Abnormes zu finden. Die Tagesmenge des Harns und sein spezifisches Gewicht sind normal; er enthält 3 ‰ Eiweiß. Im Sediment sind Leukozyten und vereinzelte hyaline und granulierte Zylinder zu sehen.

Diagnosis: Nephritis parenchymatosa chronica.

Die Untersuchung dieses Falles habe ich eine Woche nach dessen Aufnahme begonnen. Der Kranke bekam keine pharmazeutischen Mittel. Die Untersuchungsresultate sind in der nebenstehenden Tabelle 5 zusammengestellt.

Periode I, von 4 tägiger Dauer mit gemischter Kost. Hier haben wir zu notieren: 1. normale Harnmengen von ziemlich hohem spezifischen Gewicht und mit Eiweißgehalt von 2—3 ‰; 2. verhältnismäßig hohen prozentualen und normalen absoluten Kochsalzgehalt; 3. normalen Blutdruck von 130—140 mm Hg nach Riva-Rocci und 100 bis 110 mm Hg nach Gaertner, und 4. das konstante Körpergewicht von 49,1 kg.

Periode II, mit kochsalzarmer Nahrung, dauerte 6 Tage. Hier waren folgende Veränderungen zu bemerken: 1. Die Tagesmenge des Harns wurde kleiner bei unverändertem spezifischen Gewicht desselben und beinahe dem gleichen Eiweißgehalt. 2. Sowohl der prozentule, als der absolute Kochsalzgehalt des Harns verminderten sich allmählich im Laufe dieser Periode bis verhältnismäßig kleinen Zahlen von 0,5499 ‰ und 6,4888 g. 3. Der Blutdruck änderte sich sehr wenig und zwar jedenfalls in die Höhe. 4. Gleichzeitig stieg das Körpergewicht unbedeutend an: um 0,65 kg.

Die Kochsalzbilanz ergibt in dieser Periode ein beständiges Ueberwiegen der ausgeschiedenen Kochsalzmengen über den eingenommenen, so daß schließlich, wie aus der Tabelle 5a ersichtlich,

Tabelle V.

Datum	Periode	Nahrung: Milch ccm	Brot g	Butter g	Eier Stück	Na Cl g	Wasser ccm	Ges.-Na Cl	Harn: Menge ccm	Spec. Gew.	Eiweiss ‰	Na Cl %	Na Cl Ges.	Blutdruck: Riva-Rocci	Gaertner	Körpergewicht
8. 4.	I	Gemischte Kost							1430	1021	2½	1,3104	18,7387			
9. 4.		„ „							1300	1021	2	1,2636	16,4268	130	100	49,1
10. 4.		„ „							1450	1022	2	1,2636	18,3222			
11. 4.		„ „							1150	1021	3	1,2051	13,8587	140	110	49,1
12. 4.	II	1860	470	40	4	—	—	5,765	1150	1020	2	1,0413	11,9749			
13. 4.		1860	500	40	4	—		5,87	1020	1022	3	0,8658	8,8312	145	130	48,75
14. 4.		1860	450	40	4	—	—	5,695	1050	1022	3	0,7488	7,8624			
15. 4.		1860	420	40	4	—	—	5,59	1160	1022	4	0,6903	8,0075	150		49,25
16. 4.		1710	480	40	4	—	—	5,5	1050	1018	2	0,6318	6,6339			
17. 4.		1860	415	40	4	—	—	5,5725	1180	1019	2	0,5499	6,4888	145		49,75
18. 4.	III	1860	430	40	4	7	460	12,625	1720	1020	2	0,8541	14,6905	145		50,5
19. 4.		1860	420	40	4	8	470	13,59	1650	1019	2	0,8892	14,6718			
20. 4.		1860	435	40	4	4,5	310	10,1425	1850	1015	2	0,585	10,8225	135		50,4
21. 4.	IV	1860	435	40	4	—	—	5,6425	1230	1016	2	0,5967	7,3394			
22. 4.		1860	450	40	4	—	—	5,695	1500	1017	1½	0,6201	9,3015	140	130	51,4
23. 4.		1860	430	40	4	—	—	5,625	1190	1018	1½	0,7254	8,5623			
24. 4.		1860	460	40	4	—	—	5,73	1780	1020	1½	0,6552	11,6626	140	120	51,6

Tabelle VA.

Periode	Eingen. Na Cl	Ausgesch. Na Cl	Na Cl-Bilanz	Blutdruck: Riva-Rocci	Gaertner	Körp.-Gew.
II	33,9925	49,7987	— 15,8062	+ 5		+ 0,65
III	36,3575	40,1848	— 3,8273	— 10		+ 0,65
IV	22,6925	36,8658	— 14,1733	+ 5	+ 10	+ 1,2

ein Verlust von 15,2062 g Kochsalz stattgefunden hat, ohne daß bis zum Ende dieser Periode Kochsalzgleichgewicht eingetreten ist.

Periode III, mit Kochsalzzulage von 4,5—8,0 g täglich zu derselben Diät. 1. Neben der vergrößerten Wasserzufuhr stieg auch die Harnmenge an, das spezifische Gewicht des Harns verminderte sich unbedeutend und der Eiweißgehalt blieb unverändert. 2. Sowohl der prozentuale als der absolute Kochsalzgehalt des Harns vergrößerten sich bedeutend, so daß nicht nur die ganze eingeführte Kochsalzmenge ausgeschieden werden konnte, sondern noch, wie aus der Tab. 5a ersichtlich, ein Ueberschuß von 3,8273 g Kochsalz. 3. Der Blutdruck fiel ein wenig am Ende dieser Periode herunter, doch 4. vergrößerte sich das Körpergewicht wieder um 0,65 kg.

Periode IV war der Periode II vollkommen analog. Hier haben wir auch ganz analoge Erscheinungen im Verhalten des Harns, des Blutdruckes und Körpergewichts zu notieren. Besonders ist nur noch die weitere Dechloruration des Körpers in dieser Periode hervorzuheben und zwar mit einer immer größeren Gewichtszunahme verbunden.

Wenn wir diesen Fall mit den früher besprochenen vergleichen, so ist es leicht zu bemerken, daß er im großen und ganzen denselben analog sich verhielt. Speziell aber was die Dechloruration betrifft, ist er dem Falle 3 ähnlich, indem hier wie dort dieselbe auch bei kochsalzreicher Nahrung stattgefunden hat. Es ist noch beachtenswert, daß diese Analogie trotz der Verschiedenheit in dem klinischen Bilde der Fälle eingetreten ist. Dort hatten wir ausgedehnte Oedeme, hier war der Patient von Anfang an völlig ödemfrei.

Ich möchte schließlich noch auf das Verhalten des Körpergewichts und des Blutdruckes in diesem Falle aufmerksam machen. Trotzdem im Laufe der zweiten, dritten und vierten Periode eine bedeutende Dechloruration des Körpers stattgefunden hat, war hier keine entsprechende Körpergewichtsabnahme zu bemerken, sondern im Gegenteil eine allmähliche und beständige Zunahme des Körpergewichts im ganzen um 2,5 kg. Wahrscheinlich ist sie in diesem Falle nicht durch Wasserretention verursacht, da der Kranke im allgemeinen gut das Wasser eliminierte und auf größere Wasserzufuhr mit Steigerung des Urinquantums reagierte; ich möchte deshalb eher annehmen, daß hier eine Besserung des Ernährungszustandes Ursache der Körpergewichtssteigerung war. Uebrigens komme ich auf diesen Punkt noch weiter zurück.

Was den Blutdruck betrifft, so läßt sich bemerken, daß hier kein Parallelismus zwischen dem Verhalten desselben einerseits und dem Verhalten des Kochsalzes und des Körpergewichts andererseits bestand. An dieser Stelle möchte ich die neulich von Ambard und Beaujard[1]) veröffentlichten Untersuchungen anführen. Die genannten Autoren bemerkten nämlich, daß in vielen Fällen gleichzeitig mit der Hypertension eine Kochsalzretention zu konstatieren war und umgekehrt; dies betraf an erster Stelle die Fälle von Nephritis; so waren in den 6 von Autoren untersuchten Nephritisfällen die entsprechenden Schwankungen des Kochsalz- und Blutdruckverhaltens vollkommen parallel; beim Ansteigen der letzteren konnte eine Kochsalzretention, beim Fallen eine Dechloruration festgestellt werden. Nachdem die Autoren noch das Verhalten des Kochsalzes und des Blutdruckes auch bei anderen Krankheitszuständen und zwar nach eigenen Beobachtungen und Literaturangaben vergleichen, kommen sie zu dem Schluße, daß 1. bei jedem Kranken mit mittelgroßem Blutdruck derselbe bei Kochsalzretention ansteigt; 2. daß bei Personen, deren Körper einen großen Ueberschuß an Kochsalz enthält, der Blutdruck sich verschieden verhält, und zwar passen die einen ihren Körper an den

1) Ambard et Beaujard, Causes de l'hypertention arterielle. Archives generales de médecine. 1904. No. 9.

vergrößerten Kochsalzgehalt an, so daß bei ihnen der Blutdruck sinkt, obwohl keine Dechloruration eintritt, bei anderen dagegen ist der Blutdruck beständig erhöht; 3. daß bei eintretender Dechloruration man entweder eine vorübergehende Steigerung des Blutdruckes beobachten kann, und zwar in den Fällen mit mäßig hohem Blutdrucke, oder eine Senkung desselben und zwar in denjenigen Fällen, in denen er erhöht war. Im allgemeinen also sieht man entweder parallele Schwankungen des Blutdruckes und des Kochsalzverhaltens, oder bei bestehender Kochsalzretention einen beständig erhöhten oder beständig normalen Blutdruck.

In unserem Falle hatten wir es am Anfang der Untersuchung zweifellos mit Kochsalzretention zu tun, da der Körper im Laufe der Untersuchung einen Ueberschuß an Kochsalz ausgeschieden hat. Trotzdem war aber der Blutdruck von Anfang an nicht erhöht und sank nicht nach der stattgefundenen Dechloruration. Wie aus dem Geschilderten ersichtlich, haben ähnliche Fälle auch Ambard und Beaujard beobachtet. Auch in unserem Falle trat, wie die genannten Autoren beschreiben, bei eintretender Dechloruration eine vorübergehende Blutdruckerhöhung ein.

In wieweit neben dem Parallelismus zwischen dem Verhalten des Blutdruckes und des Kochsalzes auch ein ursächlicher Zusammenhang besteht, diese Frage lassen zur Zeit Ambard und Beaujard noch offen; sie bemerken nur, daß es zu entscheiden ist, ob die Kochsalzretention per se die Steigerung des Blutdruckes verursacht, oder ob sie nur einen Ausdruck der Retention anderer bis jetzt noch hypothetischer Stoffe mit toxischen Eigenschaften darstellt.

Etwas anders stellt sich diesen Zusammenhang Laufer[1]) vor. Er behauptet nämlich, daß eine kurzdauernde Blutdruckerhöhung unmittelbar vor dem Erscheinen der Oedeme und bald nachdem sie zu schwinden beginnen, zu beobachten ist, so daß man sogar diese beiden Momente: das Entstehen der Oedeme und ihr Schwinden voraussehen kann. Unter diesen Umständen wäre der Blutdruck ein auslösender Faktor beim Entstehen der Oedeme; nach Laufer findet zunächst die Kochsalz- und Wasserretention in dem Blutkreislauf selbst statt. Daher die erste Steigerung des Blutdrucks infolge von vergrößerter Blutmasse als Ursache der Transsudation durch die Kapillaren; in ähnlicher Weise wird auch beim Verschwinden der Oedeme das Volumen des Blutes größer, was ebenfalls eine Blutdrucksteigerung verursacht. Außerdem macht Laufer noch darauf aufmerksam, daß das Kochsalz auch beim gesunden Menschen eine Blutdrucksteigerung hervorzurufen imstande ist.

Fall 6. Ziel, St., 18 Jahre alt, wurde aufgenommen in der vierten Krankheitswoche mit mäßigen Oedemen des ganzen Körpers. Unmittelbar vor dem Erscheinen dieser Oedeme hatte er einen Abszess im Halse. Früher will er nie Oedeme gehabt haben. Bei der Aufnahme waren sie schon viel kleiner, als am Anfang der Krankheit.

---

1) Laufer, La tension artérielle et la pathogénie de l'oedeme. Le régime hydrique et hypochloruré dans les nephritis. Comptes rendus de la soc. de biol. 1904. Janvier.

Status prävens: Patient ist ein gut gebauter Mann von ziemlich gutem Ernährungszustande. Die Haut ist sowohl wie die sichtbaren Schleimhäute blaß. Es besteht kein Fieber. Das Gesicht ist etwas gedunsen, auf den Beinen und am Rücken mäßige Oedeme. In den Lungen, im Herzen und in den Bauchorganen ist nichts Abnormes zu finden. Im Harn bei normaler Tagesmenge und normalem spezifischen Gewicht sind 1—2 ‰ Eiweiß vorhanden. Im Sediment einzelne rote Blutkörperchen, Leukozyten und hyaline Zylinder. Der Blutdruck beträgt nach Riva-Rocci 180 mm Hg.

Diagnosis: Nephritis acuta.

Patient erhielt während des Aufenthalts in der Abteilung kein Diuretikum. Die Oedeme verschwanden am 12. 3. (s. Tabelle). Die Untersuchung ergab folgende, in der Tabelle 6 zusammengestellte Resultate.

Tabelle VI.

Datum	Periode	Nahrung							Harn					Körpergewicht
		Milch ccm	Brot g	Butter g	Eier Stück	Na Cl g	Wasser ccm	Ges.-Na Cl	Menge ccm	Spec. Gew.	Eiweiss ‰	Na Cl %	Na Cl Ges.	
9. 3.	I	Gemischte Kost							1230	1015	1/2	0,9243	11,3689	
10. 3.	II	1860	420	40	4	—	—	5,59	1570	1015	1/2	0,8541	13,4094	54,0
11. 3.		1860	440	40	4	—	—	5.66	1150	1015	1	0.7488	8,6112	
12. 3.		1860	430	40	4	—	—	5,625	720	1020	1/2	0,8424	6,0653	
13. 3.		1860	425	40	4	—	—	5,6075	1010	1020	Spur	0,7371	7,4447	
14. 3.		1860	410	40	4	—	—	5,555	730	1022	„	0,5616	4,0997	52,7
15. 3.	III	1860	410	40	4	5	310	10,555	1330	1023	„	0,7839	10.4259	
16. 3.		1860	425	40	4	5	630	10,6075	1350	1021	„	1,053	14,5314	
17. 3.		1860	445	40	4	8	620	13,6775	1620	1018	„	1,0764	17,4377	
18. 3.		1860	425	40	4	10	315	15,6075	1180	1020	—	1,0881	12,8396	53.0

Wie aus der Tabelle ersichtlich, umfaßte die Untersuchung folgende 3 Perioden:

Periode I. Bei gemischter Kost schied Patient normale Urinmengen mit normalem spezifischem Gewicht und kleinem Eiweißgehalt aus; sowohl der prozentuale als der absolute Kochsalzgehalt waren ebenfalls annähernd normal.

Periode II, von 5 tägiger Dauer, mit kochsalzarmer Diät. Hier war 1. die Harnmenge im ganzen etwas kleiner, während das spezifische Gewicht gegen Ende der Periode gestiegen ist und zwar gerade um die Zeit, als die Oedeme verschwunden sind; der Eiweißgehalt fiel gleichzeitig bis zu Spuren herab; 2. der prozentuale, sowie der tägliche Kochsalzgehalt des Harns verminderten sich allmählich, doch war die täglich ausgeschiedene Kochsalzmenge mit Ausnahme des letzten Tages dieser Periode größer als die eingenommene, so daß im

Laufe der Periode ein Ueberschuß von 11,5927 g Kochsalz ausgeschieden wurde (s. Tabelle 6a). Gleichzeitig verminderte sich das Körpergewicht um 1,3 kg infolge von Ausscheidung der Oedemflüssigkeit, so daß gegen Ende dieser Periode der Patient schon vollkommen ödemfrei war.

Tabelle VIA.

Periode	Eingen. Na Cl	Ausgesch. Na Cl	Na Cl-Bilanz	Körp.-Gew.
II	28,0375	39,6302	— 11,5927	— 1,3
III	50,4475	55,2345	— 4,787	+ 0,3

Periode III, mit vergrößerter Kochsalzzufuhr, dauerte 4 Tage. Hier haben wir folgende Veränderungen am Harn zu notieren: 1. Die Harnmenge wurde infolge der vergrößerten Wasserzufuhr deutlich größer; trotzdem blieb aber das spezifische Gewicht des Harns ziemlich hoch; gegen Ende der Periode wurde der Harn trotz der vergrößerten Kochsalzzufuhr eiweißfrei. Hier hat also keine Nierenreizung stattgefunden, obwohl sie eben in diesem Falle zu erwarten war, da sich der Kranke am Anfange der Rekonvaleszenzperiode befand. 2. Der prozentuale und der tägliche Kochsalzgehalt des Harns stiegen bedeutend in die Höhe in dem Maße sogar, daß der Kranke nicht nur die ganze eingeführte Kochsalzmenge, sondern auch einen Ueberschuß von 4,787 g (s. Tab. 6a) ausgeschieden hat. Es hat also auch in dieser Periode bei vergrößerter Kochsalzzufuhr eine Dechloruration stattgefunden, ebenso wie wir es in zwei von den vier beschriebenen Fällen von chronischer Nephritis gesehen haben.

Fall 7. Kurb, And., 46 Jahre alt, wurde aufgenommen am 1. 4. 04 mit Klagen über Oedeme und allgemeine Schwäche. Er ist seit 2 Wochen krank. Die Krankheit soll mit Oedemen und zwar wie Patient angibt, infolge einer Erkältung angefangen haben. Bis dahin war er immer gesund und hatte nie Oedeme.

Status praesens: Patient ist ein mittelgroßer Mann von normalem Körperbau und mäßigem Ernährungszustande. Die Haut und die sichtbaren Schleimhäute sind blaß. Es besteht kein Fieber. An den Beinen mäßige Oedeme. In den Lungen hinten unten beiderseits feuchte Rasselgeräusche, besonders links. Im Herzen sowie in den Organen der Bauchhöhle findet man nichts Abnormes. Puls 48 pro Minute, ziemlich hart. Im Urin finden sich bei normaler Tagesmenge 3—4 ‰ Eiweiß. Im Sediment hyaline und granulierte Zylinder, Leukozyten, zahlreiche rote Blutkörperchen.

Diagnosis. Nephritis acuta.

Die Harnuntersuchung begann bei diesem Patienten kurz nach seiner Aufnahme in die Abteilung. Der Kranke bekam während der ganzen Zeit seines Aufenthalts im Krankenhaus kein Diuretikum. Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind in der Tabelle VII zusammengestellt.

Tabelle VII.

Datum	Periode	Nahrung: Milch ccm	Brot g	Butter g	Eier Stück	Na Cl g	Wasser ccm	Ges.-Na Cl	Harn: Menge ccm	Spec. Gew.	Eiweiss ‰	Na Cl %	Na Cl Ges.	Blutdruck: Riva-Rocci	Gaertner	Körpergewicht
8. 4.	I	Gemischte Kost							1850	1011	3	0,6201	11,4718			
9. 4.					„		„		2050	1012	3	0,7254	14,8707	220	210	65,0
10. 4.					„		„		2320	1014	3	0,7605	17,6436			
11. 4.					„		„		2200	1010	2	0,5265	11,583	190	170	63,0
12. 4.	II	1860	450	40	4	—	—	5,695	1950	1012	4	0,6552	12,7764			
13. 4.		1860	430	40	4	—	—	5,625	1460	1015	3	0,5733	8.3702	155	150	61,6
14. 4.		1860	430	40	4	—	—	5,625	1400	1015	2	0,5616	7,8624			
15. 4.		1710	450	40	4	—	—	5,395	1730	1015	$2^1/_2$	0,5148	8,8031	160		61.25
16. 4.		1860	415	40	4	—	—	5,5725	1200	1014	2	0,468	5,616			
17. 4.	III	1860	450	40	4	8	620	13.695	1800	1014	1	0,5265	9,477	145		60,0
18. 4.		1860	420	40	4	10	620	15,59	1760	1014	1	0,5265	9,2664	155		60,75
19. 4.		1860	430	40	4	10	470	15,625	2130	1012	1	0,5382	11,4637			
20. 4.		1860	450	40	4	4,5	300	10,195	2000	1012	$1^1/_2$	0,5499	10,998	155		60,4
21. 4.	IV	1860	420	40	4	—	—	5,59	1560	1011	1	0,3861	6,0232			
22. 4.		1860	450	40	4	—	—	5,695	1460	1011	$^1/_2$	0,3627	5,2954	165	125	60,25
23. 4.		1860	440	40	4	—	—	5,66	1640	1008	$^1/_2$	0,3159	5,1808			
24. 4.		1860	445	40	4	—	—	5,6775	1560	1007	$^1/_2$	0,3042	4,7455	155	145	60,25

Die Untersuchung dauerte, wie aus der Tabelle VII ersichtlich, 17 Tage und umfaßte folgende 4 Perioden.

Periode I mit gemischter Diät von viertägiger Dauer. 1. Der Kranke schied hier ziemlich große Urinmengen von verhältnismäßig niedrigem spezifischen Gewicht und 3 ‰ Eiweißgehalt aus. 2. Bei mäßigem prozentualen Kochsalzgehalt war der absolute Gehalt an Kochsalz annähernd normal, 3. im Laufe dieser Periode verlor der Kranke 2 kg an Körpergewicht infolge von Oedemschwinden, 4. gleichzeitig fiel der Blutdruck deutlich herab, und zwar von 220 mm Hg nach Riva-Rocci resp. 210 mm Hg nach Gaertner bis 190 mm Hg nach Riva-Rocci resp. 170 mm Hg nach Gaertner.

Periode II mit kochsalzarmer Diät dauerte 5 Tage. 1. Die Harnmenge verminderte sich merklich; dem gegenüber stieg etwas das spezifische Gewicht des Harns an; der Eiweißgehalt des Harns verminderte sich allmälig; 2. ebenso verminderten sich der prozentuale und der absolute Kochsalzgehalt des Harns. Doch überstieg an einzelnen Tagen die Kochsalzausfuhr die Einfuhr, so daß im Laufe dieser Periode, wie aus der Tabelle VIIa ersichtlich, eine Dechloruration von 15,5156 g Kochsalz stattgefunden hat. 3. Gleichzeitig fiel das Körpergewicht des Kranken noch weiter herab, und die Oedeme nahmen deutlich ab, so daß gegen Ende dieser Periode nur Spuren davon vorhanden waren. 4. Der Blutdruck verminderte sich noch weiter und zwar bis 145 mm Hg nach Riva-Rocci. Diese Blut-

druckverminderung, welche, wie wir sehen, gleichzeitig mit der Dechloruration eingetreten ist, ist besonders beachtenswert im Sinne der oben erwähnten Beobachtungen von Ambard und Beaujard.

Tabelle VIIA.

Periode	Eingen. Na Cl	Ausgesch. Na Cl	Na Cl-Bilanz	Blutdruck	Körp.-Gew.
II	27,9125	43,4281	— 15,5156	— 45	— 3,0
III	55,105	41,2051	+ 13,8999	+ 10	+ 0,4
IV	22,6225	21,2449	+ 1,3776	± 0	— 0,15

Periode III mit erhöhter Kochsalzzufuhr. 1. Hier ist die Harnmenge neben der vergrößerten Wasserzufuhr deutlich in die Höhe gestiegen, das spezifische Gewicht des Harns blieb jedoch fast unverändert und der Eiweißgehalt verminderte sich bis 1 ‰. 2. Der prozentuale Kochsalzgehalt ist im Gegensatz zu den früher besprochenen Fällen unverändert geblieben und blieb im Laufe der ganzen Periode konstant; der absolute Kochsalzgehalt des Harns stieg zwar etwas an, doch war diese Steigerung verhältnismäßig zu klein, so daß schließlich, wie aus der Tabelle VIIA ersichtlich, eine Kochsalzretention von 13,8999 g stattgefunden hat. Wenn wir bedenken, daß in allen früher besprochenen Fällen die Kochsalzretention unter ähnlichen Verhältnissen und sogar bei längerer Dauer dieser Periode sowie bei größeren Kochsalzzulagen, entweder gar nicht eingetreten ist, oder nur wenige Gramm betrug, wie bei Leuten mit gesunden Nieren; wenn wir weiter bedenken, daß gewöhnlich neben der Steigerung der Harnmenge in dieser Periode auch der prozentuale Kochsalzgehalt des Harns sich vergrößerte, was wir in diesem Falle nicht finden konnten, so müssen wir den Schluß ziehen, daß hier trotz guter Wasserausscheidung die Kochsalzelimination durch die Niere ungenügend war. Daß hier die Wasserausscheidung in der Tat gut war, dafür spricht 3. die weitere Verminderung des Körpergewichts, welche in dieser Periode stattgefunden hat. Mit einem Worte sehen wir in diesem Falle eine gute Bestätigung der besonders von Strauß (l. c.) und von v. Koziczkowsky vertretenen Auffassung, daß die Wasser- und Kochsalzausscheidung bei Nephritikern unabhängig von einander geschehen, im Gegenteil zu Marischler, welcher die Kochsalzretention als Folge der Wasserretention betrachtet. 4. Der Blutdruck ist in dieser Periode entsprechend der Kochsalzretention etwas in die Höhe gestiegen, und zwar um 10 mm Hg nach Riva-Rocci.

Periode IV war der Periode II analog, doch verhielt sich hier der Harn etwas anders. 1. Die Harnmenge war hier kleiner als in der vorigen Periode; das spezifische Gewicht des Harns sowie sein Eiweißgehalt verminderten sich ebenfalls. 2. Sowohl der prozentuale als der absolute Kochsalzgehalt des Harns fielen bedeutend herab

und zwar zunächst ziemlich rapid, dann aber noch weiter und allmälig. Die Verminderung der täglich ausgeschiedenen Kochsalzmenge war hier so groß, daß wir nur am ersten Tage dieser Periode ein Plus an der Seite der Ausscheidung finden, an anderen Tagen dagegen war die ausgeschiedene Kochsalzmenge kleiner als die eingeführte, so daß im ganzen auch in dieser Periode eine Kochsalzretention von 1,3471 g (s. Tab. VII A) stattgefunden hat. 3. Wenn ich noch hinzufüge, daß die Wasserausscheidung auch in dieser Periode vollständig gut war, wofür eine weitere, obwohl minimale Körpergewichtsverminderung, spricht, so können wir darin eine Bestätigung der früher erwähnten Unabhängigkeit der Kochsalz- und Wasserelimination bei Nephritikern erblicken. 4. Der Blutdruck blieb in dieser Periode unverändert. Im großen und ganzen können wir sagen, daß betreffs des Blutdruckes, dieser Fall den von Ambard und Beaujard beschriebenen Nephritisfällen vollkommen entspricht.

Wir sehen also, daß dieser Fall sich bedeutend von den früher beschriebenen unterscheidet: auf die einzelnen Unterschiede habe ich eben aufmerksam gemacht; was die weiteren Schlüsse, die sich aus dieser Beobachtung ziehen lassen, betrifft, so werde ich noch weiter Gelegenheit haben, darüber zu sprechen.

Fall 8. Pacz. J., 68 Jahre alt. Dieser Patient blieb auf unserer Abteilung mehrere Monate liegen und zwar wegen einer Erkrankung, die uns hier nicht näher interessiert, nämlich wegen Pseudoleukämie. Er bot aber daneben Zeichen von Arteriosklerose und arteriosklerotischer Nephritis dar und ich möchte deswegen nur diejenigen Momente aus seiner Krankengeschichte anführen, welche für die letztgenannte Diagnose von Bedeutung sind. Der Kranke bekam von Zeit zu Zeit Atemnotanfälle, welche eine bis mehreren Stunden lang dauerten. Am Herzen sind hervorzuheben die Vergrößerung der Herzdämpfung nach links bis zur Mammillarlinie und die Verstärkung des zweiten Aortentons. Die peripherischen Arterien erscheinen sklerosiert. Pulsus durus. Im Harn beständig kleine Eiweißmengen, spärliche hyaline Zylinder und Leukozyten.

Diagnosis: (Pseudoleukämie). Arteriosclerosis. Nephritis interstitialis arteriosclerotica.

Die Untersuchung mußte in diesem Falle wegen Fiebereintritts infolge von eitriger Mittelohrentzündung abgebrochen werden, sodaß sie nicht vollständig ist. Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind in der Tabelle VIII zusammengestellt.

Die Untersuchung umfaßte, wie aus der Tabelle ersichtlich, folgende vier Perioden.

Periode I mit gemischter Kost. Hier schied der Kranke ziemlich große Urinmengen aus von verhältnismäßig hohem spezifischen Gewicht und kleinem Eiweißgehalt. 2. Der Kochsalzgehalt des Harns sowohl der prozentuale als der absolute waren annähernd normal. 3. Der Blutdruck war ziemlich hoch und betrug 220 mm Hg nach Riva-Rocci resp. 210 nach Gärtner.

Periode II mit kochsalzarmer Nahrung dauerte 6 Tage. 1. Sowohl die Tagesmenge als das spezifische Gewicht des Harns verminderte

Tabelle VIII.

Datum	Periode	Nahrung							Harn					Blutdruck		Körpergewicht
		Milch ccm	Brot g	Butter g	Eier Stück	Na Cl g	Wasser ccm	Ges.-Na Cl	Menge ccm	Spec. Gew.	Eiweiss ‰	Na Cl %	Na Cl Ges.	Riva-Rocci	Gaertner	
27. 3.	I	Gemischte Kost							1780	1018	$1/2$	0,8307	14,7865	220	210	50,75
28. 3.	II	1860	395	40	4	—	—	5,5025	1000	1016	$1/2$	0,9126	9,126			
29. 3.		1860	450	40	4	—	—	5,695	1380	1014	$1/2$	0,7839	10,8178	205	190	50,0
30. 3.		1860	420	40	4	—	—	5,59	1760	1011	$1/2$	0,6084	10,7078			
31. 3.		1860	455	40	4	—	—	5,7125	1200	1015	$1/2$	0,6669	8,0028	210	205	49,4
1. 4.		1860	440	40	4	—	—	5,66	1180	1015	$1/2$	0,6435	7,5933			
2. 4.		1860	490	40	4	—	—	5,835	1330	1015	$1/2$	0,7137	9,4922	240	230	49,0
3. 4.	III	Gemischte Kost							1720	1014	—	0,9243	15,8979			
4. 4.		" "							1240	1015	—	0,8307	10,3007			
5. 4.		" "							1320	1014	—	0,7839	10,3475			
6. 4.		" "							1240	1016	—	0,7605	9,4302			
7. 4.		" "							1030	1015	1	0,7371	7,5921	215	200	50,75
8. 4.	IV	1860	400	40	4	—	—	5,52	1410	1015	1	0,7956	11,2179			
9. 4.		1550	450	40	4	—	—	5,075	1500	1015	1	0,7722	11,583	205	200	50,1
10. 4.		1550	435	40	4	—	—	5,0225	1450	1015	1	0,8073	11,7059			

sich etwas im Vergleich zur vorigen Periode; der Eiweißgehalt blieb ebenso klein. 2. Der prozentuale und absolute Kochsalzgehalt des Harns fielen herab, doch war die ausgeschiedene Kochsalzmenge größer als die eingeführte, sodaß im Laufe dieser Periode eine Dechloruration von 21,7449 g stattgefunden hat (s. Tabelle VIII A). 3. Gleichzeitig verminderte sich das Körpergewicht um 1,75 kg. 4. Der Blutdruck zeigte unregelmäßige Schwankungen: bei Anwendung der kochsalzarmen Diät fiel er herab, um aber im Laufe dieser Periode wieder zu steigen und sogar höhere Zahlen zu erreichen, als die des ursprünglichen Blutdruckes.

Tabelle VIII A.

Periode	Eingen. Na Cl	Ausgesch. Na Cl	Na Cl-Bilanz	Blutdruck Riva-Rocci	Blutdruck Gaertner	Körper-Gewicht
II	33,995	55,7399	— 21,7449	+ 20	+ 20	— 1,75
III	—	53,5684	—	— 25	— 30	+ 1,75
IV	15,6175	34,5068	— 18,5838	— 10	± 0	— 0,65

Periode III. Die äußeren Umstände (und zwar die Osterfeiertage) haben mich gezwungen, in diesem Falle noch eine Periode mit gemischter, nicht näher kontrollierter Nahrung einzuschalten. Hier

war die ausgeschiedene Kochsalzmenge wieder größer, als in der vorigen Periode. Der Kranke kam wieder zu seinem ursprünglichen Blutdruck und demselben Körpergewicht.

Periode IV ist der Periode II analog. Hier ist zu bemerken, daß 1. die Harnmenge etwas in die Höhe stieg und 2. daß der prozentuale Kochsalzgehalt des Harns unverändert blieb, weshalb auch die absolute Kochsalzmenge im Harn größer wurde, sodaß wieder eine Dechloruration von 18,5838 g (s. Tabelle VIIIA) stattgefunden hat. Es bleibt noch zu betonen, daß sowohl der prozentuale wie der tägliche Kochsalzgehalt des Harns im Laufe dieser Periode konstant bleiben. 3. Der Blutdruck sowie 4. das Körpergewicht verminderten sich in dieser Periode sehr wenig.

Im allgemeinen zeigt auch dieser Fall, obwohl die Untersuchung nicht komplett ausgeführt wurde (es fehlte nämlich die Periode mit vergrößerter Kochsalzzufuhr), eine Analogie mit den früheren Fällen.

Fall 9. Mak. J., 74 Jahre alt, klagte bei der Aufnahme über Kopfschmerzen und Schwindelgefühl, welch letzteres besonders beim Gehen und bei körperlicher Anstrengung eintrat und etwa 5 Minuten lang dauerte. Dieser Zustand besteht schon seit 2 Monaten. Früher fühlte sich Patient ganz wohl und will nie ernstlich krank gewesen sein. Abusus in Baccho.

Status praesens: Patient ist ein kleiner Mann von normalem Knochenbau und sehr geringem Fettpolster. In den Lungen ist nichts Abnormes zu finden. Das Herz ist von Lunge bedeckt. Am Iktus ein systolisches Geräusch und ein verstärkter zweiter Ton. Ueber der Aorta ein schwaches systolisches Geräusch und ein klingender zweiter Ton. Keine Dyskompensation. Puls sehr hart. Im Harn bei kleinen Eiweißmengen spärliche Leukozyten im Sediment.

Diagnosis: Arteriosclerosis. Nephritis interstitialis arteriosclerotica.

Die Ergebnisse der Untersuchung dieses Falles sind in der Tabelle IX zusammengestellt.

Die Untersuchung dauerte 23 Tage und umfaßte, wie aus der Tabelle ersichtlich, folgende 6 Perioden.

Periode I und III mit gemischter Kost: 1. Hier schied der Kranke wechselnde, aber größtenteils normale Urinmengen von normalem spezifischen Gewicht und sehr kleinem Eiweißgehalt aus. 2. Der prozentuale Eiweißgehalt ist annähernd normal (0,7—1,0 %), der absolute ist jedoch ziemlich wechselnd, größtenteils normal. 3. Der Blutdruck war in der Periode I sehr hoch, in der Periode III etwas kleiner, wahrscheinlich, wie wir später sehen werden, infolge der kochsalzarmen Nahrung in der Periode II. 4. Das Körpergewicht schwankte zwischen 52, 75 und 53, 75 kg.

Periode II und IV mit kochsalzarmer Nahrung: hier war die Beschaffenheit des Harns fast identisch. 1. Die Harnmenge und das spezifische Gewicht des Harns blieben annähernd ebenso groß, wie bei gemischter Kost; 2. der prozentuale und der absolute Kochsalzgehalt des Harns verminderten sich allmälig; 3. der Blutdruck verminderte sich im Vergleich zu den vorhergehenden Perioden mit ge-

Tabelle IX.

Datum	Periode	Nahrung							Harn					Blutdruck		Körpergewicht
		Milch ccm	Brot g	Butter g	Eier Stück	Na Cl g	Wasser ccm	Ges.-Na Cl	Menge ccm	Spec. Gew.	Eiweiss ‰	Na Cl %	Na Cl Ges.	Riva-Rocci	Gaertner	
27. 3.	I	Gemischte Kost							960	1015	½	1,0998	10,5581	260	210	52,75
28. 3.	II	1860	430	40	4	—	150	5,625	1430	1014	½	0,585	8,3655			
29. 3.		1860	450	40	4	—	150	5,695	940	1019	½	0,7371	6,9287	235	190	53.0
30. 3.		1860	410	40	4	—	150	5,555	1480	1013	Sp.	0,3978	5,8874			
31. 3.		1860	450	40	4	—	150	5,695	1180	1015	Sp.	0,5382	6,3508	240	215	52,8
1. 4.		1860	435	40	4	—	150	5,6425	1430	1015	½	0,5148	7,3816			
2. 4.		1860	440	40	4	—	150	5,66	1080	1019	½	0,5494	5,7389	240	190	52,6
3. 4.	III	Gemischte Kost							1800	1015	½	0,8424	15,1632			
4. 4.					„		„		960	1017	—	0,7371	7,0762			
5. 4.					„		„		1250	1017	—	0,9243	11,5537			
6. 4.					„		„		2000	1019	—	0,9945	19,89			
7. 4.					„		„		1700	1016	½	0,9009	15,3153	235	230	53,75
8. 4.	IV	1860	390	40	4	—	150	5,485	1630	1015	Sp.	0,7137	11,6333			
9. 4.		1860	430	40	4	—	150	5,625	1710	1015	Sp.	0,7254	12,4043	225	205	54,0
10. 4.		1860	425	40	4	—	150	5,6075	1770	1015	½	0,5733	10,1474			
11. 4.		1860	435	40	4	—	150	5,6425	2000	1015	½	0,5148	10,296	195	195	53,25
12. 4.	V	1860	440	40	4	8	260	13,66	1500	1017	½	0.7371	11,0565			
13. 4.		1860	440	40	4	10	260	15,66	1920	1017	Sp.	0,8658	16,6233	230	200	54,1
14. 4.		1860	440	40	4	10	460	15,66	1700	1017	½	0,8307	14,1219			
15. 4.		1860	440	40	4	10	460	15,66	2030	1015	½	0,9009	18,2883	240	220	54,5
16. 4.	VI	1710	430	40	4	—	300	5,325	1440	1014	Sp.	0,4797	6,8967			
17. 4.		1860	415	40	4	—	460	5,5725	2350	1011	Sp.	0,5733	13,4725	195		52,75
18. 4.		1860	450	40	4	—	300	5,695	1000	1017	Sp.	0,3978	3,978			

mischter Kost, besonders aber in der Periode IV; 4. das Körpergewicht blieb fast unverändert. In beiden Perioden fand eine Dechloruration statt, welche, wie aus der Tabelle IX A ersichtlich, 6,7804 resp. 22,121 g betrug.

Tabelle IX A.

Periode	Eingen. Na Cl	Ausgesch. Na Cl	Na Cl-Bilanz	Blutdruck		Körp.-gew.
				Riva-Rocci	Gaertner	
II	33,8725	40,6529	— 6,7804	— 20	— 20	— 0,15
III	—	68,9984	—	— 5	+ 40	+ 1,15
IV	22,36	44,481	—22,121	— 40	— 35	— 0,5
V	60,64	60,09	+ 0,55	+ 45	+ 25	+ 1,25
VI	16,5925	24,3472	— 7,7547	— 45	—	— 1,75

Periode V mit überschüssiger Kochsalzzufuhr. 1. Die Harnmenge, das spezifische Gewicht und der Eiweißgehalt des Harns blieben fast unverändert; 2. der prozentuale und der absolute Kochsalzgehalt des Harns vergrößerten sich deutlich, doch fand hier eine minimale Kochsalzretention von 0,52 g statt (s. Tabelle IX A). Gleichzeitig zeigten sowohl 3. der Blutdruck als 4. das Körpergewicht eine deutliche Steigerung.

Periode VI war den Perioden II und IV analog. Hier bleibt uns nur die Verminderung des prozentualen und des täglichen Kochsalzgehalts des Harns zu notieren, welche mit einer Dechloruration von 7,5547 g einherging (s. Tab. IX A.) Dementsprechend verminderten sich wieder der Blutdruck und das Körpergewicht bis zu den in der Periode IV beobachteten Zahlen.

Wenn ich noch kurz die in diesem Falle erhaltenen Resultate rekapitulieren darf, so ergibt sich 1. eine Dechloruration in den Perioden mit kochsalzarmer Nahrung und eine Kochsalzretention in der Periode mit überschüssiger Kochsalzzufuhr, 2. eine allmälige Aenderung des Kochsalzgehalts des Harns in der Weise, wie wir es in den früher besprochenen Fällen gesehen haben, 3. Schwankungen des Blutdruckes, welche dem Verhalten des Kochsalzes und des Körpergewichts vollkommen parallel gingen: bei jedesmaliger Ausscheidung des retinierten Kochsalzes fiel der Blutdruck herab, bei Kochsalzretention stieg er an; in derselben Richtung schwankte auch das Körpergewicht. In dieser Beziehung entspricht also dieser Fall dem früher beschriebenen Fall VII (akute Nephritis) und den Nephritisfällen von Ambard und Beaujard (l. c.)

Fall X. Brz. J., 58 Jahre alt, wurde am 12. 12. 1903 aufgenommen. Er klagte damals über Oedeme, Kopfschmerzen und allgemeine Schwäche. 5 bis 6 Monate früher erschienen die Oedeme zum ersten Mal; er lag damals längere Zeit im Krankenhaus, wo die Oedeme verschwunden sind. Doch traten sie kurz danach wieder auf und bestehen seitdem bis zur Aufnahme. Sonst soll Patient immer gesund gewesen sein.

Status praesens. Patient ist ein mittelgroßer Mann von normalem Knochenbau und mäßigem Ernährungszustande. Die Haut und die sichtbaren Schleimhäute sind sehr blaß. Das Gesicht ist stark gedunsen, die Extremitäten sowie der übrige Körper ebenfalls geschwollen. In den Lungen trockene und hinten unten beiderseits feuchte Rasselgeräusche. Puls sehr hart. Die Herztöne rein. Der zweite Aortenton sehr stark. Blutdruck nach Riva-Rocci 250 mm Hg. Im Harn bei 2000—2500 ccm Tagesmenge und spezifischem Gewicht von 1010 große Eiweißmengen (5—10 $^0/_{00}$). Im Sediment zahlreiche Leukozyten und spärliche hyaline Zylinder.

Diagnosis. Nephritis interstitialis chronica.

Die Untersuchung wurde in diesem Falle kurz und unmittelbar vor dem Tode des Kranken ausgeführt. Während des dreimonatlichen Aufenthalts des Patienten auf der Abteilung war sein Zustand wechselnd, im allgemeinen jedoch sehr schlecht. Oft traten urämische Symptome ein, wie starke Kopfschmerzen, Erbrechen etc. Die Oedeme

waren bald schwächer, bald stärker, verschwanden aber vollständig nie. Kurz vor dem Tode trat Pericarditis und Pleuritis ein, was auch den Tod verursacht hat. Die anatomische Diagnose lautete in diesem Falle folgendermaßen: Pleuritis et peritonitis tuberculosa, Hypertrophia et dilatatio cordis sinistri. Pericarditis fibrinosa. Nephritis interstitialis chronica.

Die Untersuchungsresultate sind in der Tabelle X zusammengestellt.

Tabelle X.

Datum	Periode	Nahrung							Harn					Blutdruck		Körpergewicht
		Milch ccm	Brot g	Butter g	Eier Stück	Na Cl g	Wasser ccm	Ges.-Na Cl	Menge ccm	Spec. Gew.	Eiweiss %	Na Cl %	Na Cl Ges.	Riva-Rocci	Gaertner	
21. 4.	I	Gemischte Kost							1010	1011	6	0,4329	4,3723	200		53,5
22. 4.		„ „							1050	1011	5	0,4329	4,5454			
23. 4.		„ „							1030	1011	5	0,4212	4,3384	180	160	54,1
24. 4.		„ „							900	1011	5	0.3978	3,5802			
25. 4.		„ „							650	1010	$6^1/_2$	0,3276	2,1294	175	170	54,25
26. 4.	II	1860	80	40	4	—	—	4,00	550	1011	$4^1/_2$	0,3393	1,8661			
27. 4.		1550	30	40	4	—	—	3,205	500	1011	4	0,3159	1,5795	175		
28. 4.		1240	—	40	4	—	—	2,48	680	1005	$1^1/_2$	0,1287	0,8751			
29. 4.		1240	—	40	4	—	—	2.48	290	1014	4	0.3627	1,0518			
30. 4.		1240	—	40	4	—	—	2,28	—	—	—	—	—			

Periode I mit gemischter Kost. Hier ist zunächst zu bemerken, daß sich der Kranke im urämischen Stadium befand, welches mit Appetitlosigkeit, Erbrechen etc. verbunden war, so daß einerseits der Kranke sehr wenig aß und andererseits keine genaue Bilanz gemacht werden konnte. Deshalb verminderte sich schon im Laufe dieser Periode die Harnmenge sowie der prozentuale und absolute Kochsalzgehalt des Harns. Ebenfalls wurde auch der Blutdruck immer kleiner. Trotzdem aber nahm das Körpergewicht 0,75 kg zu, was selbstverständlich nur auf Wasserretention zurückgeführt werden kann.

Periode II mit kochsalzarmer Nahrung. Die Harnmenge verminderte sich in dieser Periode ziemlich rapid und am letzten Tage vor dem Tode schied der Kranke keinen Urin mehr aus. Obwohl die eingeführten Kochsalzmengen hier sehr klein waren, enthielt der ausgeschiedene Urin noch weniger Kochsalz und zwar so wenig, daß die absolute Kochsalzmenge des ausgeschiedenen Harns täglich nur 0,8 bis 1,8 g betrug. Ob hier aber eine Kochsalzretention stattgefunden hat, kann ich mit Sicherheit nicht behaupten und zwar deshalb, weil, wie gesagt, von Zeit zu Zeit ein Teil der eingeführten Nahrung ausgebrochen wurde.

Nachdem ich bisher die Ergebnisse jeder einzelnen Untersuchung besprochen habe, möchte ich jetzt zu der Betrachtung allgemeiner Schlüsse, welche sich aus diesen zehn Untersuchungsreihen ziehen lassen, übergehen, und zwar will ich speziell auf das Verhalten des Kochsalzes im Körper der Nephritiker sowie auf die Bedeutung des Kochsalzgehaltes der Nahrung bei diesen Kranken aufmerksam machen.

Wenn wir zunächst alle untersuchten Fälle nach den Perioden mit kochsalzarmer Nahrung zusammenstellen, so bemerken wir, wie aus der nachstehenden Tabelle XI zu ersehen ist, daß fast ohne Ausnahme die kochsalzarme Nahrung eine mehr oder weniger ausgesprochene Dechloruration des Körpers hervorgerufen hat.

Tabelle XI.

Fall	Diagnose	Periode	Na Cl-Bilanz	Körper-Gew.-Bilanz	Bemerkung
II	Nephr. par. chr.	II	— 76,8604	— 2,5	Oedeme.
		IV	— 13,1869	+ 0,7	Keine Oedeme.
III	Nephr. chr. mixta	II	— 208,126	— 27,6	Oedeme.
		IV	— 16,1212	+ 0,75	Keine Oedeme.
IV	Nephr. par. chr.	II	— 34,3041	— 2,25	Keine Oedeme.
		IV	— 29,0423	— 0,4	" "
V	Nephr. par. chr.	II	— 15,2062	+ 0,65	Keine Oedeme.
		IV	— 14,1733	+ 1,2	" "
VI	Nephr. acuta	II	— 11,5927	— 1,3	Oedeme.
VII	Nephr. acuta	II	— 15,5156	— 3,0	Oedeme.
		IV	+ 1,3776	— 0,15	Keine Oedeme.
VIII	Nephr. int. art.	II	— 21,7449	— 1,75	Keine Oedeme.
		IV	— 18,5838	— 0,65	" "
IX	Nephr. int. art.	II	— 6,7804	— 0,15	Keine Oedeme.
		IV	— 22,121	— 0,5	" "
		VI	— 7,7547	— 1,75	" "

Dies bezieht sich gleichwohl auf die akuten, wie auf die chronischen Nephritisfälle, ebenso auf die parenchymatösen, wie interstitiellen Formen und in gleicher Weise auf die Fälle mit ausgesprochenen Oedemen, als auf die absolut ödemfreien. Wir haben gesehen (s. oben), daß unter ähnlichen Umständen auch beim gesunden Menschen, resp. beim Menschen mit gesunden Nieren (ohne Fieber und Dyskompensation) eine gewisse Dechloruration stattfinden kann. Doch ist es leicht zu bemerken, daß im Gegensatz zu der Dechloruration der gesunden Leute, diejenige der Nephritiker zwei wichtige Unterscheidungszeichen besitzt. Es sind nämlich 1. die Dauer der Dechloruration nnd 2. ihre Größe. Beim Gesunden dauert sie, wie wir gesehen haben, kaum 2—3 Tage lang, wonach sich der Körper zu dem vermindertem Kochsalzgehalt der Nahrung anpaßt und das

Kochsalzgleichgewicht eintritt; im ganzen beträgt die Dechloruration bei normalem Zustande der Nieren kaum einige, resp. wie Widal und Javal beobachteten, bis 11—12 g. Anders ist es bei Nephritikern. Hier sinkt ebenfalls der Kochsalzgehalt des Harns bei Anwendung einer kochsalzarmen Diät, und zwar sinkt er sowohl prozentual als absolut; diese Verminderung tritt jedoch nicht so rapid wie beim Gesunden ein, sie entsteht erst allmählich und es dauert größtenteils sehr lange, bis die ausgeschiedene Kochsalzmenge sich um soviel vermindert, daß ein Kochsalzgleichgewicht erreicht wird. In meinen Untersuchungen konnte ich, wie erwähnt, fast in keinem Falle bis zum Kochsalzgleichgewicht meine Patienten bringen, obwohl die Periode mit kochsalzarmer Nahrung ziemlich lange (10, 16, sogar 21 Tage) dauerte. Eine einzige Ausnahme in dem Verhalten der absoluten Kochsalzmenge im Harn bei Anwendung der köchsalzarmen Diät, und zwar nur der absoluten, nicht aber der prozentualen, sehen wir in dem Falle 3 (s. Tab. 3), wo die täglich ausgeschiedene Kochsalzmenge trotz, oder vielleicht eben in diesem Fall dank dem verminderten Kochsalzgehalt der Nahrung bedeutend in die Höhe stieg. Dies geschah aus dem Grunde, daß wir in diesem Falle ein enorm rasches Schwinden sehr ausgedehnter Oedeme sahen. Das beschriebene Verhalten des Kochsalzes im Harn bei kochsalzarmer Diät ruft die oben bezeichnete Dechloruration der Nephritiker im Gegensatz zu gesunden Leuten hervor. Nur bei ungenügender Durchgängigkeit der Nieren für Kochsalz kann sogar bei der kochsalzarmen Nahrung, wie sie meine Patienten bekamen, eine Kochsalzretention stattfinden, wie wir es in dem Falle 7, Periode IV, gesehen haben.

Wenn also die kochsalzarme Nahrung bei Nephritis eine so starke Dechloruration des Körpers hervorzurufen imstande ist, so mußte doch die dabei ausgeschiedene überschüssige Kochsalzmenge früher im Körper in abnormer Weise retiniert worden sein. Wir können also nach den Ergebnissen der angeführten Untersuchungen in Uebereinstimmung mit den Untersuchungsresultaten der früher zitierten Autoren den Schluß ziehen, daß bei Nephritis die Kochsalzretention in gewissen Stadien der Krankheit stattfinden kann und wahrscheinlich bei jedem Nephritiker stattfindet.

Was geschieht denn mit dem retinierten Kochsalze im Körper? Da wir bei Nephritis bei Auftreten der Oedeme mit Wasserretention zu tun haben, so wäre es am einfachsten anzunehmen, dass der Ueberschuß an zurückgehaltenem Kochsalz in der Oedemflüssigkeit gelöst wird. Marischler, wie ich oben erwähnt habe, glaubt sogar, daß diese Kochsalzretention nur eine Folge der Wasserretention darstellt und auf diese Weise ein sekundärer Vorgang ist. Wäre es so, dann müßten wir außer den in der Oedemflüssigkeit angesammelten Kochsalzmengen, keinen weiteren Ueberschuß an Kochsalz im Körper finden können, und gleichzeitig mit dem völligen Schwinden der Oedeme müßte bei jedem Nephritiker die Elimination überschüssiger Kochsalzmengen aufhören um dem Kochsalzgleichgewicht Platz zu machen. Wenn wir also annehmen, daß ein Zeichen des vollständigen Oedemschwundes die Stabilität des Körpergewichts darstellt, so müßten wir

erwarten beim Schwinden der Oedeme 1. eine parallele Elimination des Wassers und der Chloride und 2. ein Kochsalzgewicht von dem Momente an, wo der Körper nach dem Verschwinden der Oedeme zum konstanten Gewicht gebracht wird. Den Parallelismus zwischen der Wasser- und Kochsalzausscheidung muß man in dem Sinne verstehen, daß bei größerem Kochsalzverlust der Körper mehr an Gewicht verlieren muß und umgekehrt. Man könnte jedoch vielleicht noch näher diesen Parallelismus definieren und zwar aus folgendem Grunde. Sollte das Kochsalz nur in Form von Oedemen im Körper retiniert werden und sollte diese Kochsalzretention nur die Folge der Wasserretention darstellen, dann müßte der Körper beim Verlust einer gewissen Menge Wasser auch eine gewisse bestimmte Kochsalzmenge verlieren: ist doch nach zahlreichen Untersuchungen der Kochsalzgehalt der Oedemflüssigkeit größtenteils 0,6 %—0,7 % selten 0,8 % oder etwas mehr. Deswegen müßten wir erwarten, daß bei gleichzeitigem Wasser- und Kochsalzverlust die Berechnung den Verlust einer entsprechenden Kochsalzlösung klar machte; so z. B. bei Verminderung des Körpergewichts um 1 kg müßte die Dechloruration 6,0—8,0 g betragen. Dem ist aber, wie aus der Tabelle XI ersichtlich, gewöhnlich nicht so. Wir sehen 1. daß eine große Dechloruration des Körpers sogar bei völliger Abwesenheit der Oedeme stattfinden kann, 2. daß diese Dechloruration mit dem Schwinden der Oedeme resp. mit dem Eintritt des Körpergleichgewichts nicht aufhört; 3. daß sie sogar beim Fehlen jeglichen Gewichtsverlustes resp. bei Gewichtszunahme bestehen kann. 4. Dass also zwischen der Dechloruration und der Dehydration kein Parallelismus existiert, im Gegensatz zur Erklärung Marischlers und in Uebereinstimmung mit Strauß (l. c.) und v. Koziczkowsky (l. c). So hatten wir, was den ersten Punkt betrifft, in den Fällen 4, 5, 8 und 9 mit ödemfreien Patienten zu tun, und doch trat hier eine Dechloruration, welche entsprechend 63 g, 29 g, 40 g, 36 g betrug. Was den zweiten und dritten Punkt betrifft, so sehen wir in dem Falle 2 Periode IV eine Dechloruration von 13 g neben Gewichtszunahme von 0,7 kg; im Falle 3, Periode IV eine Dechloruration von 16 g neben der Gewichtszunahme von 0,75 kg; ein analoges Verhalten sehen wir im Falle V, wo der Kranke während der Periode II einen Ueberschuß an Kochsalz von 15 g ausgeschieden und dabei 0,65 kg an Gewicht gewonnen hat, und in der Periode IV fand eine Dechloruration von 14 g bei Gewichtszunahme von 1,2 kg statt. Schließlich läßt sich bemerken, daß ein gewisser Gewichtsverlust nicht immer einer gleich großen Dechloruration entspricht. So betrug die letztere im Falle 2 bei Gewichtsverlust von 2,5 kg 76,8 g Kochsalz, während im Falle VI dem Gewichtsverluste von 3 kg nur eine Dechloruration von 15 g entspricht u. s. w.

Aus dem geschilderten ist es ersichtlich, daß wir die Dechloruration auf das Schwinden der Oedemflüssigkeit mit fast konstantem prozentualem Kochsalzgehalt kaum zurückführen dürfen. Und zwar, wenn wir eine entsprechende Berechnung ausführen, so ergibt sich, daß z. B. im Falle 2, Periode II der Kochsalzgehalt des verlorenen

Wassers über 3 % wäre, im Falle 4, Periode II 1,52 % und Periode IV sogar 7,25 % u. s. w. Das beweist also, daß der Körper mehr Kochsalz ausgeschieden hat, als es in einer 0,6—0,8 prozentigen Lösung enthalten wäre. Daß also eine gewisse Kochsalzmenge unabhängig und ohne entsprechende Wasserretention zurückgehalten wurde.

Wenn wir aber eine ähnliche Berechnung im Falle 3, Periode II ausführen, wo der Kranke 27,6 kg an Gewicht und 208,126 g Kochsalz verloren hat, ohne dabei völlig ödemfrei zu werden, so ergibt sich, daß in diesem Falle wirklich eine Ausscheidung einer 0,85proz. Kochsalzlösung stattgefunden hat. Dem analog war im Falle 7 der Kochsalzgehalt der ausgeschiedenen Flüssigkeit 0,51 % und im Falle 6, wo der Kranke schon einige Tage vor dem Ende der Periode ödemfrei wurde, und also außer dem in der Oedemflüssigkeit enthaltenen Kochsalz noch eine gewisse Kochsalzmenge verlor, ergibt die Berechnung schon 0,9 %.

Aus dem gesagten geht hervor, daß, wenn ein Kranker das zurückgehaltene Kochsalz ausscheidet, er zunächst die Chloride der Oedeme und gleichzeitig ihr Wasser wahrscheinlich mit anderen Bestandteilen verliert; dem entspricht in dem klinischen Bilde der Krankheit das Schwinden der Oedeme und die Abnahme des Körpergewichts. Später kommt die Periode, wo der Kranke ohne Oedeme zu haben, aber noch mit Kochsalz und Wasser überladen, die Ueberschüsse derselben weiter ausscheidet; dem entspricht klinisch nur ein weiterer Gewichtsverlust: schließlich bleibt noch ein gewisser Ueberschuß an Kochsalz, welcher ebenfalls bei kochsalzarmer Nahrung eliminiert werden kann; dem entspricht aber klinisch keine weitere Gewichtsabnahme; es kann sogar eine Gewichtszunahme stattfinden. Betrachten wir diese Vorgänge in umgekehrter Richtung, so können wir sagen, daß bei ungenügender Durchgängigkeit der Nieren für Kochsalz zunächst eine gewisse Quantität Kochsalz retiniert wird ohne entsprechende Wasserretention; es entsteht eine Ueberladung der Organe mit Kochsalz, wofür wir auch unmittelbare Beweise besitzen. Sollte nämlich jede Kochsalzretention mit einer entsprechenden Wasserretention einhergehen, dann wäre der Kochsalzgehalt der Organe prozentual ebenso groß wie normal, da jede Vergrößerung der Kochsalzkonzentration der Organe durch entsprechende Wassermengen kompensatorisch beseitigt würde. Doch zeigen die Literaturangaben, sowie meine eigenen Untersuchungen, daß es in der Tat ganz umgekehrt sich verhält. So fand Bohne (l. c.) in der Leber einiger Patienten, bei denen intra vitam keine Kochsalzretention konstatiert werden konnte (Phthisis pulmonum, Carcinoma mammae) 0,07 %, 0,06 %, 0,08 %, im Mittel also 0,07 % Kochsalz. Im Gegensatz dazu fand er in einem Falle von Nephritis mit Urämie 0,225 % Kochsalz. Strauß (l. c.) fand in ähnlicher Weise in einem Falle von Nephritis ohne Oedeme 0,54 % Kochsalz in der Leber und in einem Falle mit Oedemen 0,223 %. Ich selbst konnte in meinem Falle 10 mit Nephritis interstitialis chronica mit urämischen Symptomen 0,179 % Kochsalz in der Leber konstatieren. Dem analog fanden Achard und Loeper (l. c.) bei genügender Kochsalzausscheidung einen Koch-

salzgehalt der Muskeln von 0,162 % resp. 0,28 %, bei Kochsalzretention dagegen 0,313 %, 0,383 %, 0,41 % und sogar 0,595 %. In meinem Falle war jedoch der Kochsalzgehalt des Muskels (pectoralis) nur 0,126 %. Endlich fanden Achard und Loeper bei Fehlen von Retention 0,11 % Kochsalz im Gehirn, und bei ausgesprochener Kochsalzretention enthielt dasselbe 0,435 % Kochsalz.

Erst nach gewisser in jedem einzelnen Falle wahrscheinlich sehr verschiedener Kochsalzüberladung der Organe, fängt auch die Wasserretention an, um die zu große Konzentration des Kochsalzes in den Gewebssäften zu vermindern und auf diese Weise den schädlichen Einfluß des retinierten Kochsalzes gewissermaßen zu beseitigen. Jetzt fangen eben die Oedeme an zu erscheinen, doch sind sie klinisch nur durch Gewichtszunahme des Körpers zu konstatieren, wie es Widal (l. c.) beschreibt. Das ist die zweite Periode in der Entstehung der Oedeme — das Stadium der latenten Oedeme — préoedème der französischen Autoren. Endlich kommt das dritte Stadium, wo dank der zunehmenden Kochsalz- und Wasserretention die Oedeme schon klinisch bemerkbar werden. Im großen und ganzen wird aber gewöhnlich die Kochsalzüberladung des Körpers größer sein, als die Wasserüberladung; daher kommt es, daß die Dechloruration größtenteils länger dauert, als die Dehydratation resp. das Schwinden der Oedeme und zwar nicht nur der sichtbaren, sondern auch der latenten.

Dem analog beobachtete Marie[1]), daß in einem Falle von Asystolie der Kranke 7,8 kg an Körpergewicht verloren hat, was dem Verlust an Kochsalz von 46,8 g entsprechen müßte, wenn wir den Kochsalzgehalt der Oedemflüssigkeit gleich 0,6 % annehmen; in der Tat verlor aber der Kranke im Laufe derselben Zeitperiode 158 g Kochsalz. Andererseits fand Marie bei einem gesunden Menschen eine Kochsalzretention von 92 g, während das Körpergewicht sich nur um 1,2 kg vergrößerte. Deswegen unterscheidet er zwei Perioden im Verlaufe der Kochsalzretention; in der ersten werden die Chloride in den Geweben zurückgehalten — Chlor fixé; in der zweiten gehen sie in die Gewebsflüssigkeit über und ziehen dann Wasser an, wobei eine Körpergewichtszunahme stattfindet — Chlor libre. Ich muß jedenfalls betonen, daß die Befunde Maries über die enorme Kochsalzretention beim Gesunden weder in den Untersuchungen von Widal und Javal, noch in den meinigen, wie aus dem oben geschilderten ersichtlich, Bestätigung finden.

Es ist wohl nach dem, was ich bis jetzt mitgeteilt habe, kaum zu zweifeln, daß die Kochsalzretention eine große Bedeutung für die Entstehung der Oedeme besitzt. Ob sie aber die einzige Ursache derselben darstellt, das mag ich nicht behaupten. Sogar Strauß (l. c.), der eifrigste, wie es scheint, Anhänger solcher Theorie der Oedembildung bei Nephritis, lehnt gleichzeitig gewisse Zirkulationseinflüsse nicht ganz ab; er nimmt an, daß die Zirkulationsverhältnisse von gewissem Einfluß auf die pathologisch veränderten Nierenzellen sein

1) Marie, La rétention des chlorures dans ses rapport avec l'oedème. Soc. de biol. 1903. 21 novemere.

können, und, dank dem abnormen Zustande des Nierenepithels, desto stärker ihre Wirkung ausüben, was eo ipso die Funktionsfähigkeit der Niere noch verschlimmert. Die französischen Autoren schreiben neben der Kochsalzretention eine große Bedeutung auch anderen Faktoren zu, und. zwar den Zirkulationsverhältnissen, den anatomischen Veränderungen der osmotischen Häute und dem veränderten Ernährungszustande der Körperzellen im allgemeinen.

Unabhängig davon, wie gross die Bedeutung der Kochsalzretention für die Entstehung der Oedeme ist, scheint es unzweifelhaft zu sein, daß eine kochsalzarme Diät, welche von Strauß einerseits und von Widal andererseits bei nephritischen Oedemen empfohlen wurde, tatsächlich einen sehr günstigen Einfluß auf die betreffenden Kranken ausübt. Indem sie fast in jedem Falle eine ziemlich stark ausgesprochene Dechloruration hervorruft, begünstigt sie vor allem das Schwinden der Oedeme. In gewissen Nephritisfällen kann sie allein schon ausreichen, um ohne Anwendung irgend welcher diuretischer oder herztonisierender Mittel das Schwinden der Oedeme zu erzeugen, wie das in den früher beschriebenen Fällen, und in eklatantester Weise in dem Fall 3 geschehen ist. Wir konnten da bei gemischter kochsalzreicher Nahrung im Laufe von 5 Tagen eine Körpergewichtszunahme von über 2 kg konstatieren, mit dem Momente aber, als die kochsalzarme Diät dem Patienten vorgeschrieben wurde, hörte diese Oedemzunahme auf und der Kranke fing an, kolossale Harn- und Kochsalzmengen auszuscheiden, und zwar ging hier der Oedemschwund so rasch vor sich, daß Patient im Laufe von 16 Tagen 27,6 kg an Gewicht verlor; gleichzeitig eliminierte er einen Kochsalzüberschuß von 208 g.

Ich glaube jedoch, daß die kochsalzarme Nahrung nicht nur für die Nephritiker mit Oedemen, sondern auch für diejenige ohne Oedeme von Bedeutung sein kann. Wir haben gesehen, daß bei Anwendung solcher Diät, wenn sie nur lang genug dauerte, nicht nur dasjenige Kochsalz, welches in der Oedemflüssigkeit gelöst, sondern auch diejenigen Kochsalzmengen, welche in den Geweben selbst abgelagert sind, zur Ausscheidung kommen. Auf diese Weise wird die Dechloruration der Nephritiker viel vollständiger, was für die Dauer der ödemfreien Perioden im Verlaufe der Nephritiden von Bedeutung sein kann. Obwohl manche Autoren (Achard l. c.) der Kochsalzretention keine prinzipielle Bedeutung bei der Entstehung der Oedeme zuschreiben, so geben sie doch gerne zu, daß diese Retention unzweifelhaft einen großen Einfluß bei der Wiederholung der Oedeme, bei dem Anwachsen der schon bestehenden Oedeme und beim Hervorrufen solcher Oedeme, welche sich erst im latenten Stadium befinden, haben kann. Es ist selbstverständlich, daß der Körper des Nephritikers desto länger ödemfrei bleiben wird, je völliger er von dem retinierten Kochsalz befreit ist. Wir wissen, daß die Durchgängigkeit der erkrankten Nieren für Kochsalz sehr wechselnd sein kann; eine mehr oder weniger ausgesprochene Kochsalzretention wird also bei dem Nephritiker, welcher von dem überschüssigen Kochsalz vollständig befreit war und welcher also für das retinierte Kochsalz viel Platz in den Geweben besitzt,

noch keine Oedeme hervorrufen, während in anderem Fall mit gewisser Kochsalzüberladung der Organe dieselbe Kochsalzretention schon zu Oedemen führen kann. Es ist selbstverständlich, daß die Größe der Kochsalzüberladung in weiten Grenzen je nach den individuellen Einflüssen schwanken kann. Jedenfalls ist es gut, den Körper der Nephritiker beständig in einer Unterchloruration, wenn ich so sagen darf, zu halten, und dazu könnte eben die kochsalzarme Diät, wenn sie nicht nur beim Bestehen der Oedeme, sondern auch in den ödemfreien Perioden Anwendung fände, dienen. Es wäre vielleicht am Platze, in die Diätetik der chronischen Nephritiden Perioden von kochsalzarmer Nahrung einzuführen, um von Zeit zu Zeit, sogar beim Fehlen der Oedeme, die angesammelten Kochsalzmengen zur Ausscheidung zu bringen, ebenso wie wir bei Diabetes mellitus Perioden mit kohlehydratarmer Nahrung anwenden, um die Oxydationskraft des Körpers gegen Kohlehydrate zu verstärken.

Was die diätetische Behandlung der Oedeme betrifft, so möchte ich noch bemerken, daß, wenn die kochsalzarme Diät in vielen Fällen auch genügt, um die Oedeme zu beseitigen, wie es in den meinigen z. B. zu sehen war, doch es vorkommen kann, daß sie in gewissen Fällen nicht ausreichend sein wird. Außer der sehr verminderten Durchgängigkeit der Nieren für Kochsalz kann hier vielleicht die zu späte Anwendung der kochsalzarmen Diät oder irgend welche andere bis jetzt uns noch unbekannte Faktoren von Bedeutung sein. In solchen Fällen werden wir gewiß zu anderen therapeutischen Maßnahmen, wie sie heute bei Nephritis Anwendung finden, greifen müssen. Jedenfalls müßte man dabei immer darauf achten, daß diese Mittel die Kochsalzelimination so gut wie möglich befördern.

Wenn ich oben auf Grund meiner eigenen Beobachtungen über den günstigen Einfluß der kochsalzarmen Diät bei Nephritis mit Strauß und Widal übereinstimme, so könnte man mir den Einwand machen, daß die von mir angewandte Diät hauptsächlich aus Milch und Weißbrot zusammengesetzt war, welche eben, wie schon längst bekannt, die passendste, die mildeste Ernährung für die Nephritiker darstellen. Doch glaube ich nicht, daß dieser Einwand richtig wäre. Hat doch schon Widal (l. c.) konstatiert, daß ebenso die Milch, wenn sie mit großen Kochsalzmengen genossen wird, eine schädliche Wirkung auf den Körper des Nephritikers ausüben kann, als die Fleischnahrung, wenn sie von den Salzen befreit ist, des schädlichen Einflusses in denselben Fällen vollkommen beraubt werden kann[1]). Es ist also klar, daß die Hauptsache bei der Ernährung der Nephritiker die Kochsalzarmut der Speisen ist. Der beinahe mystische Einfluß der Milch bei Nephritis oder schließlich bei Oedemen anderer Herkunft (Herzinsuffizienz) könnte vielleicht seine Erklärung eben in dem kleinen Kochsalzgehalt finden. Strauß (l. c.) macht noch besonders darauf aufmerksam, daß die verhältnismäßig großen Mengen von Phosphor

1) Ebenfalls konnte ich in einem Falle mit sehr ausgedehnten Oedemen den günstigen Einfluß solcher gemischten aber sehr kochsalzarmen Nahrung beobachten. Die Speisen wurden in diesem Falle alle ohne Kochsalz angefertigt, sodaß der Gehalt der Nahrung an Kochsalz nur 1—2 g pro die betrug.



und Schwefel, die wir mit der Milch in den Körper des Nephritikers einführen, keine besondere Kontraindikation für die Anwendung derselben darstellen, da die Ausscheidung der Phosphate und der Sulfate fast immer bei Nephritis genügend erscheint.

Uebrigens, um mich zu überzeugen, daß der Einfluß der von mir angewandten Diät in der Tat primo loco von dem geringen Kochsalzgehalt verursacht war, habe ich in meine Untersuchungen auch Perioden mit vermehrter Kochsalzdarreichung eingeschaltet, wobei die Patienten dieselbe Nahrung bekamen, nur daß sie außerdem 4—10 g Kochsalz pro die erhielten. Um zu zeigen, welchen Einfluß diese Diätveränderung auf das Verhalten der Chloride und des Wassers hatte, führe ich hier die Tabelle XII an, wo die entsprechenden Perioden der von mir untersuchten Fälle zusammengestellt sind.

Tabelle XII.

Fall	Diagnose	Na Cl-Bilanz	Gewicht-Bilanz	Bemerkung
II	Nephr. par. chr.	+ 4,7373	+ 0,9	Keine Oedeme.
III	„ „ mixt.	— 30,7871	— 1:0	Oedeme.
IV	„ „ chr.	+ 5,3044	+ 3,0	Keine Oedeme.
V	„ „ „	— 3,8273	+ 0,65	„ „
VI	Nephr. acuta	— 4,787	+ 0,3	„ „
VII	„ „	+ 13,8999	+ 0,4	„ „
IX	Nephr. int. chr.	+ 0,55	+ 1,25	„ „

Wir sehen hier, daß die Kochsalzzulage nicht in allen Fällen eine gleiche Wirkung ausübte. In dieser Beziehung können wir die hier angeführten Fälle in zwei Gruppen teilen: in der einen trat bei übermäßiger Kochsalzzufuhr eine Kochsalzretention ein, in der anderen dagegen fuhr die im Laufe der vorherigen Periode mit kochsalzarmer Nahrung eingetretene Dechloruration, auch bei Kochsalzzulage weiter fort. Daß diese Unterschiede nicht oder wenigstens nicht immer von der Anwesenheit resp. Fehlen der Oedeme verursacht waren, ist klar, da die Dechloruration z. B. sowohl in dem Falle 3 mit Oedemen, wie in den Fällen 5 und 6 ohne Oedeme stattgefunden hat; doch war sie im ersten Fall viel größer, als in den beiden letzteren (siehe Tabelle XII).

Was diejenigen Fälle betrifft, in welchen die vergrößerte Kochsalzzufuhr eine Kochsalzretention hervorgerufen hat, so unterliegt, glaube ich, der schädliche Einfluß dieses überschüssigen Kochsalzgehalts der Nahrung keinem Zweifel, besonders wenn wir in Betracht ziehen, daß alle diese Kranken vor der Periode mit kochsalzreicher Diät sich im Stadium der Dechloruration befanden; da aber die letztere, wie wir gesehen haben, von so günstigem Einfluß auf die Nephritiker ist, so besteht die Schädlichkeit der kochsalzreichen Nahrung schon darin,

daß sie die Dechloruration verhindert. Der zurückgehaltene Kochsalzüberschuß ist aber an und für sich auch schädlich, indem er das Wiedererscheinen der Oedeme befördert und deshalb den Zustand des Kranken verschlimmern kann. Dieser schädliche Einfluß der kochsalzreichen Nahrung bei Nephritis wird noch deutlicher, wenn wir berücksichtigen, daß in der darauf folgenden Periode mit kochsalzarmer Diät der Körper wieder das Kochsalz im Ueberschuß auszuscheiden anfing. Er erreichte aber nicht mit einem Male den Zustand, in welchem er sich unmittelbar vor der Darreichung größerer Kochsalzmengen befand, sondern mußte erst allmählich zu dem früheren Kochsalzgehalt des Harnes kommen.

Es bleibt mir noch übrig, das Verhalten des Körpergewichts resp. der Wasserretention in den Fällen mit Kochsalzretention zu besprechen. In dem Falle 2 stieg das Körpergewicht in der besprochenen Periode um 0,9 kg, was bei Retention von 4,7373 g Kochsalz einem Zurückhalten von 0,52 proz. Kochsalzlösung entspricht. Ob wir aber in diesem Falle die Gewichtszunahme als Folge der Wasserretention betrachten dürfen, ist zum mindesten zweifelhaft. Es handelt sich nämlich darum, daß der Kranke schon am Ende der vorherigen Periode (s. Tab. II) an Körpergewicht etwas zunahm, obwohl doch die Chloride im Ueberschuß ausgeschieden wurden. Da sich der Zustand des Kranken zu dieser Zeit überhaupt sehr gebessert hatte, bin ich eher geneigt, diese Gewichtszunahme dem verbesserten Ernährungszustande zuzuschreiben. Nach dem früher geschilderten wäre es auch begreiflicher, daß bei dieser kleinen Kochsalzretention, welche der viel größeren Dechloruration folgte, noch kein Wasser retiniert wurde. Es ist wohl möglich, daß, teilweise wenigstens, die angeführte Erklärung auch für den Fall 4 am Platze wäre, und zwar in Bezug darauf, daß im Laufe der folgenden Periode mit kochsalzarmer Nahrung der Kranke einen Ueberschuß an Kochsalz von 29 g ausgeschieden und nur 0,4 kg an Gewicht verloren hat. Hier ist also die Gewichtszunahme von 3 kg im Laufe der Periode III bei kochsalzreicher Nahrung zu groß, als daß wir die Wasserretention in diesem Falle ganz in Abrede stellen könnten.

Eine besondere Aufmerksamkeit verdient noch der Fall 7 mit einer Kochsalzretention, welche diejenige der übrigen Fälle vielfach überstieg. Schon früher habe ich auf das besondere Verhalten dieses Falles aufmerksam gemacht. Dieser Fall entspricht nämlich vollkommen der Beobachtung von Mohr (l. c.), welcher ebenfalls bei akuter Nephritis eine deutliche Kochsalzretention nach Kochsalzzulage konstatieren konnte. Trotz der verhältnismäßig großen Kochsalzretention stieg das Körpergewicht gleichzeitig nur um 0,4 kg. Wollten wir annehmen, daß die ganze zurückgehaltene Kochsalzmenge in Form von Oedemflüssigkeit sich im Körper befand, dann müßte doch die letztere 3,48 % Kochsalz enthalten, was selbstverständlich unglaublich ist. Dieser Fall kann also als weiterer Beweis dafür dienen, daß ein Teil des Kochsalzes ohne einhergehende Wasserretention retiniert werden kann. Wenn aber in diesem Falle trotz der ziemlich großen Kochsalzretention keine Oedeme eintraten, also keine dazu genügende

Wassermenge zurückgehalten wurde, so glaube ich den Grund dafür in der Wirkung der vorausgegangenen Dechloruration suchen zu dürfen. Es ist wohl möglich, daß wir eben in diesem Falle bei längerer Dauer der Periode mit kochsalzreicher Nahrung die Oedeme eintreten sehen könnten, ebenso wie es von Widal beobachtet wurde. Doch konnte ich leider infolge des Widerstands von Seite des Kranken diese Periode nicht länger fortsetzen.

Was den Fall 9 betrifft, so läßt sich von ihm im großen und ganzen dasselbe sagen, was oben von dem Fall 4 auseinandergesetzt wurde.

Es ist unschwer, zu sehen, daß nicht nur in denjenigen Fällen, welche mit Kochsalzretention auf die kochsalzreiche Nahrung reagierten, sondern auch in denjenigen mit ausgesprochener Dechloruration bei dieser Diät, die letztere doch gewissermaßen schädlich auf die Patienten einwirkte. Die Nieren dieser Patienten (Fall 3, 5 und 6) waren noch um soviel für Kochsalz durchgängig, daß sie die ganze eingeführte Kochsalzmenge sogar mit Ueberschuß ausscheiden konnten, woran die chronischen Nephritisfällen von Mohr (l. c.) erinnern. Doch hat hier diese Kochsalzzulage die Dechloruration bedeutend verlangsamt, wie aus dem folgenden deutlich hervorgeht: Im Fall 3 schied der Kranke bei kochsalzarmer Nahrung in der Periode II einen Ueberschuß von 208 g Kochsalz im Laufe von 16 Tagen aus, das beträgt also pro die 13 g, während die Dechloruration im Laufe von 9 Tagen der Periode III nur 30 g, also pro die 3,3 g Kochsalz betrug, trotzdem noch kein Körpergleichgewicht erreicht wurde und die Dechloruration noch auch in der folgenden Periode mit kochsalzarmer Nahrung eine Zeit lang weiter ging. Im Falle 5 schied der Kranke im Laufe von 6 Tagen der Periode II einen Kochsalzüberschuß von 15,2 g aus, pro die also 2,5 g; in der Periode III dagegen betrug die Dechloruration im Laufe von 3 Tagen nur 3,8 g, i. e. also 1,3 g Kochsalz täglich, während in der nächsten Periode IV mit kochsalzarmer Nahrung die Dechloruration wieder angestiegen ist und zwar bis 3,5 g Kochsalz pro die. Schließlich betrug die Dechloruration im Falle 6 in der Periode II mit kochsalzarmer Nahrung mehr als 2 g täglich, in der Periode III mit kochsalzreicher Nahrung dagegen nur 1 g pro die.

Nach dem geschilderten lassen sich die von mir erhaltenen Resultate, welche größtenteils mit den in der Literatur vorhandenen Angaben übereinstimmen, folgender Weise formulieren:

1. Die Individuen mit gesunden Nieren passen sich mit Leichtigkeit an den verschiedenen Kochsalzgehalt der Nahrung an, indem sie beinahe die ganze eingeführte Kochsalzmenge im Harn, eine ganz geringe nur im Kot, ausscheiden.

2. Bei rapidem Uebergang von einer kochsalzreichen Diät (15—20 g pro die) zu einer kochsalzarmen (5 g pro die) kann der Körper eines gesunden Menschen im Laufe von wenigen Tagen (2—3) zum Kochsalzgleichgewicht gebracht werden; während dieser 2—3 Tage, welche eine Uebergangsperiode darstellen, findet eine minimale, kaum einige Gramm Kochsalz betragende Dechloruration statt.

3. Bei rapidem Wechsel einer kochsalzarmen auf eine kochsalzreiche Diät erreicht der gesunde Körper ebenfalls im Laufe von wenigen Tagen sein Kochsalzgleichgewicht; hier findet während der Uebergangsperiode eine gewisse minimale Kochsalzretention statt.

4. Der prozentuale und tägliche Kochsalzgehalt des Harns unterliegt beim Uebergang von einer kochsalzreichen Nahrung zu einer kochsalzarmen, oder umgekehrt, sehr großen und rapid eintretenden Veränderungen, und zwar im ersten Fall in der Richtung der Verminderung, im zweiten in der Richtung der Vergrößerung.

Die entsprechenden Schwankungen des Kochsalzgehalts des Kotes sind nicht zu bemerken.

5. Bei gemischter Nahrung mit großem Kochsalzgehalt beträgt beim gesunden Menschen das Verhältnis des im Harn ausgeschiedenen Kochsalzes zur Gesamtasche des Harns annähernd 1 : 1,5 und unterliegt verhältnismäßig geringen Schwankungen.

Bei einer kochsalzarmen Nahrung ändert sich dieses Verhältnis bald nach dem Diätwechsel und beträgt dann annähernd 1 : 2,5 ebenfalls mit geringen Schwankungen.

6. Bei Nephritis und zwar sowohl bei der akuten als bei der chronischen, sowohl bei der parenchymatösen, als bei der interstitiellen schwanken der prozentuale und der absolute Kochsalzgehalt des Harns je nach dem Kochsalzgehalt der Nahrung gewöhnlich in derselben Richtung wie beim Gesunden, so daß wir bei kochsalzarmer Nahrung eine Verminderung, bei kochsalzreicher dagegen eine Steigerung des Kochsalzgehalts des Harns konstatieren können. (Fälle mit stark herabgesetzter Durchgängigkeit der Nieren für Kochsalz kamen bei meinen Untersuchungen nicht vor.)

7. In den Fällen mit sehr ausgedehnten Oedemen sehen wir im Stadium des Oedemschwindens sogar bei kochsalzarmer Nahrung einen großen täglichen Kochsalzgehalt des Harns; der prozentuale sinkt jedoch in diesen Fällen in gleicher Weise wie in den Fällen mit wenig ausgedehnten Oedemen oder gar in den ödemfreien.

8. Im Gegensatz zu den normalen Fällen treten die genannten Veränderungen des Kochsalzgehalts des Harns bei Nephritis sogar bei rapidem Diätwechsel nicht mit einem Male, sondern allmählich und langsam ein.

9. Die Anwendung einer kochsalzarmen Diät ruft in jedem Fall von Nephritis sowohl mit als ohne Oedeme eine mehr oder weniger ausgesprochene Dechloruration hervor, welche gewöhnlich die der normalen Fälle stark übersteigt.

10. Das Kochsalzgleichgewicht ist bei Nephritikern sehr schwer zu erreichen und kann erst nach längerem Uebergangsstadium eintreten.

11. Das Verhältnis des Kochsalzgehalts zu der Gesamtasche des Harns schwankt bei Nephritis je nach dem Kochsalzgehalt der Nahrung in derselben Richtung wie beim Gesunden; doch treten die oben angeführten Unterschiede sogar beim rapiden Diätwechsel nur langsam und allmählich ein.

12. In jedem Falle von Nephritis kann im gewissen Krankheits-

stadium bei mehr oder weniger kochsalzreicher Nahrung eine Kochsalzretention eintreten und zwar in Folge von ungenügender Ausscheidung.

13. Das retinierte Kochsalz überladet zunächst die Organe, weswegen der prozentuale Kochsalzgehalt der letzteren sich bedeutend vermehrt. In diesem Stadium ist keine Wasserretention zu konstatieren und das Körpergewicht kann infolgedessen unverändert bleiben. Das ist das präödematöse Stadium. In dem nächsten tritt neben der Kochsalz- auch schon die Wasserretention ein, was klinisch durch Steigerung des Körpergewichts sich bemerken lässt ohne daß Oedeme erscheinen — es ist das Stadium der latenten Oedeme. Bei weiterer Kochsalz- und Wasserretention treten schon klinisch bemerkbare Oedeme zu Tage — es ist das dritte und das letzte Stadium — der offenbaren Oedeme.

14. Die Kochsalzretention ist bei Nephritis ein primärer Vorgang, die Wasserretention wahrscheinlich ein sekundärer.

15. Die Kochsalzretention spielt eine große Rolle beim Entstehen der Oedeme bei Nephritikern; außerdem sind hier wahrscheinlich auch andere Faktoren nicht ohne Bedeutung.

16. Die Kochsalz- und Wasserausscheidung gehen bei Nephritis nicht immer parallel.

17. Eine kochsalzarme Diät kann allein ohne Anwendung irgend welcher anderer therapeutischen Maßnahmen in gewissen Fällen von Nephritis das Schwinden der Oedeme hervorrufen.

18. Es wäre vielleicht gut den Nephritikern von Zeit zu Zeit Perioden mit kochsalzarmer Nahrung vorzuschreiben um das Entstehen der Oedeme zu beseitigen.

19. Eine kochsalzreiche Nahrung ruft nicht immer bei Nephritikern Kochsalzretention hervor; es gibt Fälle, welche sich in dieser Richtung ganz wie Gesunde verhalten, in anderen kommt es zu einer starken Retention, in noch anderen zu einer Dechloruration. Es scheint von dem Zustande der Nieren abhängig zu sein.

20. Das Verhalten des Blutdruckes und des Kochsalzes im Körper der Nephritiker gehen nicht immer parallel; es gibt jedoch Fälle, wo der Kochsalzretention eine Blutdrucksteigerung, der Dechloruration eine Blutdrucksenkung entspricht. Diese Frage bedarf noch zur definitiven Lösung weiterer Beobachtungen.

Meinem hochverehrten Chef Herrn Dr. med. T. v. Dunin spreche ich an dieser Stelle für sein gütiges Interesse für diese Arbeit meinen verbindlichsten Dank aus.



XV.

Hyperazidität und Seekrankheit.

Von

W. Havelburg,
Rio de Janeiro-Charlottenburg.

Wenn man von Seekrankheit spricht, so denkt man gewöhnlich nur an die allgemein bekannten Symptome, von denen Uebelkeit, Erbrechen, Schwindelgefühl, das sich zur Betäubung und einer hochgradigen Apathie steigern kann, die hervorragendsten sind. Dieser Tribut, der fast von jedem Neuling bei einer Fahrt auf erregter See gebracht wird, ist bei Rückkehr an Land bald wieder ausgeglichen; bei kurz dauernden Seefahrten kommt es nicht zu einer Angewöhnung an den veränderten Aufenthalt an Bord eines auf den Wasserwellen schaukelnden Schiffes und demgemäß stellt sich die Seekrankheit gelegentlich jedesmal wieder ein.

Bei Seefahrten, die längere Zeit dauern, eine bis 4 Wochen, zeigt sich die Seekrankheit in anderen Gestalten. Mancher hat nach dem Bestehen eines akuten Anfalles sich den Verhältnissen ganz angepaßt und befindet sich an Bord genau so wohl, wie am Lande. Bei anderen Personen hält das akute Stadium so lange an, als die Seefahrt dauert; es sind das traurige Reisende, zumal bei einem längeren Aufenthalt auf dem Meere. Durch die Vervollkommnungen in der Konstruktion von Dampfschiffen — von Segelschiffen können wir für unsere Betrachtungen absehen —, die sich nicht nur auf die Maschinenabteilung, sondern auch ganz wesentlich auf die von Menschen bewohnten Räume erstrecken, ist unter regulären Verhältnissen die längste Seereise auf 4—5 Wochen reduziert, dabei gibt es wieder Ruhepausen durch das Anlegen in Zwischenhäfen. Aber immerhin wird für Personen, die kontinuierlich an der Seekrankheit leiden, die Reise zu verzweiflungsvoller Qual.

Wieder andere Personen gewöhnen sich einigermaßen, zeigen aber bei jeder Gelegenheit, wo die Schwankungen des Schiffes zunehmen, zumal bei den Stampfbewegungen, akute Rezidive.

Nun gibt es aber noch eine andere Form von Seekrankheit, von der literarisch garnicht gesprochen wird und die aus bestimmten Gründen selbst an Bord von Personendampfern nicht ganz anerkannt

wird. Man könnte sie als eine chronische Form bezeichnen und diese ist der spezielle Gegenstand nachfolgender kleinen Mitteilung. Es handelt sich stets um Personen, die wiederholt längere Seereisen gemacht haben. Kurz nach Beginn der Reise, zumeist nach der ersten größeren Mahlzeit an Bord, stellen sich die Beschwerden ein. Im Gegensatz zu den eigentlich Seekranken gehen diese Personen mit hochgespanntem Appetit zur Mahlzeit, essen gut und reichlich; keinerlei Gefühl zum Erbrechen regt sich. Etwa eine Stunde nach beendetem Essen beginnt ein unbehagliches Gefühl im Magen, das im Verlaufe der Verdauungszeit zunimmt, in ein dumpfes Schmerzgefühl übergeht und allmählich in mehr oder minder erheblichem Grade brennend wird. Diese Empfindungen im Magen sind ziemlich kontinuierlich, nur durch kurze Intervalle unterbrochen und dauern 3—5 Stunden; erst allmählich tritt ein Nachlassen der schmerzhaften Verdauung ein. Ein Aufstoßen gasiger oder saurer Massen kommt während dieser Zeit sehr häufig vor, bisweilen auch eine Nausea. Keineswegs regelmäßig, sondern nur hin und wieder erfolgt ein Erbrechen, das je nach der Zeit der Verdauung mehr oder minder veränderte Speiseteile herausbefördert. Nur selten kommt es zur Entleerung des gesamten Mageninhaltes, zumeist sind es nur partielle Quantitäten der Mahlzeit oder selbst auch nur geringe Mengen von Flüssigkeit. Der Geschmack des Erbrochenen ist einfach bis intensiv ätzend sauer, zumal, wenn einige Stunden nach der Mahlzeit nur ein flüssiger Mageninhalt entleert wurde. Das Erbrechen gewährt eine Erleichterung, ja selbst kurze Zeit danach völlige Befreiung des Uebelbefindens.

Verfolgen wir den Zustand eines derartig Leidenden an Bord während des Tages! Die Morgentoilette wird durch Würgbewegungen unterbrochen. Es kommt schließlich zum vomitus matutinus, der eine leicht schleimige, aber intensiv saure Flüssigkeit, die quantitativ auf 1—2 Eßlöffel anzugeben ist, zu Tage fördert und wenn der Brechreiz intensiver ist, kommt es auch wohl zur Herausbeförderung galliger Massen. Alsdann stellt sich eine Ruhe im Magen ein und der Frühstücksgenuß erfolgt ziemlich ungestört; dabei ist zu bemerken, daß Kaffee weniger gut als Tee vertragen wird. Für die übrigen, zahlreichen, täglichen Eßgelegenheiten während einer größeren Seereise wird, wie bereits bemerkt, eine gute Disposition entgegengebracht; die üblichen alkoholischen Getränke, wie Bier und Wein, werden weniger geschätzt als unter gleichen Verhältnissen am Lande, dagegen ist der Genuß von Mineralwässern bekömmlicher. Wie es im allgemeinen bei Seereisen der Fall ist, stellt sich eine gewisse Stuhlträgheit ein. Die skizzierten Verdauungsstörungen, mit der Reise beginnend, steigern sich in den ersten Tagen, werden dann annähernd konstant oder nehmen nur in geringem Maße während der Reise zu. Unter dem Einfluß dieses körperlichen Unbehagens stellen sich auch einige nervöse Indispositionen ein, wie leichte Benommenheit des Kopfes, eine gewisse Beeinträchtigung der Denkfähigkeit, Neigung zum Schlaf und dergl. Die für eine längere Seereise wichtigen Zerstreuungen an Bord, wie Karten- und Schachspiel und ähnliches, werden mit wenig Ausdauer und geistiger Konzentration

gepflegt und auch die Disposition für den Genuß einer guten Zigarre liegt darnieder.

Diese Gesamtbeschwerden werden während der Tagesstunden weniger empfunden als in den Zeiten des späten Nachmittags und des Abends, wofür ein naheliegender Grund existiert. Die Mahlzeiten während des Tages sind die weniger umfangreichen und außerdem bieten sich dem Reisenden allerlei Ablenkungen; dagegen fällt in die späte Nachmittagszeit das Hauptdiner, als dessen Konsequenz sich auch die intensiveren Verdauungsstörungen einstellen, die ihrerseits wiederum das Unbehagen steigern und die Neigung verringern an dem gesellschaftlichen Verkehr während des Abends vollen Anteil zu nehmen. Dadurch wird der Zustand eigentlich erst als abnormer, krankhafter erkannt und zum Bewußtsein gebracht.

Ich kann von dieser Form der Seekrankheit deshalb eine besondere Schilderung geben, weil ich selbst zu denjenigen gehöre, die während einer langen Seereise diese körperlichen Veränderungen erdulden. Bei mir persönlich steigert sich sogar der Zustand noch dadurch, daß sich ein sehr unangenehmer Speichelfluß einstellt, der mir im Umgang mit meinen Mitmenschen sehr unangenehm wird, und der mich nicht nur am Tage belästigt, sondern auch während der Nacht nicht zessiert. Während meiner vielen Seereisen sind mir freilich nur 2 Personen mit ganz identischem Leiden begegnet, aber häufig sah und beobachtete ich Mitreisende, bei denen ein ähnlicher, nicht so ausgeprägter Zustand vorhanden war, in denen die einzelnen Symptome in ihrer Form und Intensität etwas variierten. Viele nehmen diese Veränderungen ihres Befindens ohne weiteres hin, betrachten dies als eine unbedeutende, belanglose Beeinflussung ihrer Reise, die ihnen kaum als unangenehme Störung des Allgemeinbefindens zum Bewußtsein kommt. Sie sprechen davon nicht, noch viel weniger klagen sie und nur gelegentlich einmal kommt das Bekenntnis dieser subjektiven Empfindungen zu Tage.

Wie bereits erwähnt, alle hier in Betracht kommenden Fälle betreffen Personen, die schon mehrfach Seereisen gemacht haben. An Bord gilt nun das Befallenwerden von eigentlicher Seekrankheit als Ausdruck dafür, daß der Leidende ein Neuling auf der See oder ein energieloser Schwächling ist, der nur einer gemischten Empfindung von teilnehmendem Mitleid und Ueberhebung begegnet; das Nichtbefallenwerden von Seekrankheit wird zu einer Renommage und deshalb bekennen viele alte Seereisende ihre Indisposition garnicht.

Man könnte nun einwenden, daß das, was ich hier beschrieben habe, gar keine Abart der Seekrankheit sei, sondern ein Leiden sui generis. Dem ist aber zu entgegnen, daß die Veränderungen sehr kurze Zeit nach Anwesenheit an Bord beginnen und wenige Stunden, nachdem man das Schiff verlassen hat und am Festlande weilt, aufhören, ja selbst eine Fahrtunterbrechung, der $^1/_2$—1 tägige Aufenthalt des Dampfers in einem Hafen verursacht ein Nachlassen der Symptome. Die erwähnte Salivation stellte sich etwa im Laufe von 1—2 Tagen meines Bordlebens ein, widerstand allerlei therapeutischen Versuchen, ließ während des Stillliegens gelegentlich einer Fahrtunterbrechung

nach und verschwand ohne irgend welche Beeinflussung am Festlande etwa in 24 Stunden nach beendeter Fahrt.

Die wiederholten Beobachtungen meines eigenen Zustandes legten mir die Idee nahe, gelegentlich am eigenen Körper eine Untersuchung des Magensaftes vorzunehmen, da die Symptome auf eine Hyperazidität deuteten. Zur Ausführung dieser Experimente bot sich mir in diesem Jahre während einer 25tägigen Reise von Hamburg nach Brasilien eine geeignete Veranlassung. Ausgerüstet mit dem gehörigen Instrumentarium und den notwendigen Chemikalien, darunter besonders eine verläßliche $^1/_{10}$ Normalnatronlauge, trat ich am 20. Januar frühmorgens meine Reise an. Wie bei früheren Gelegenheiten empfand ich bereits im Laufe des Tages meine Verdauungsbeschwerden. Da wir jedoch am 21. in Antwerpen landeten und dort 2 Tage verblieben, so verschob ich den Beginn meiner Experimente. Als wir nun am 24. uns auf hoher, bewegter See befanden, andere Mitreisende in der akuten Weise von der Seekrankheit heimgesucht waren, und auch ich den Zustand in der Form, in der sich bei mir dieses Leiden manifestiert, verspürte, so nahm ich zum Zwecke einer Magensaftuntersuchung des Morgens das Ewald-Boas'sche Probefrühstück ein und heberte es eine Stunde später wieder aus; an dem Filtrat machte ich die übliche quantitative Bestimmung zuerst auf freie Salzsäure mittels Phlorogluzin-Vanillin-Papier und dann der Gesamtazidität. An mehreren Tagen wiederholte ich in gleicher Weise die Untersuchung. Da das Arbeiten in der schwankenden Kabine seine Schwierigkeiten bietet, so sicherte ich das Resultat dadurch, daß ich die Bestimmung mindestens 3 mal machte. Die Reise war im allgemeinen eine ziemlich bewegte, und es hielt auch meine veränderte Magenverdauung, nur wenig in ihrer Intensität schwankend, während der ganzen Zeit hindurch an; gleichzeitig befanden sich an Bord, wenn ich so sagen darf, Kontrollpersonen, die intermittierend an der üblichen Form der Seekrankheit litten.

In der nachfolgenden Tabelle gebe ich die Resultate der Versuche:

Ausheberung.	Freie Salzsäure.	Gesamtacidiät.
24. Januar	66	82
26. „	64	78
31. „	65	86
2. Februar	68	82
4. „	67	86
6. „	69	84
12. „	69	86

Am 14. Februar war die Reise beendet; es zeigt sich aus der Tabelle, daß die Veränderung meiner Magenverdauung bis zum Schlusse der Reise anhielt. Am 21. Februar und 2. März wiederholte ich am Festlande meine Versuche und konstatierte eine Stunde nach eingenommenem Probefrühstück, daß in beiden Fällen die Menge der freien Salzsäure 54, die Gesamtazidität 68 resp. 66 war.

In Hinsicht auf diese Resultate kann es keinem Zweifel unterliegen, daß der geschilderte Zustand als eine Hyperazidität des

Magens zu bezeichnen ist. Neben der vermehrten Salzsäure war auch das Vorhandensein von Milchsäure im Filtrat qualitativ deutlich zu konstatieren, auf deren quantitative Bestimmung ich mich nicht vorgesehen hatte.

Eine Nutzanwendung des Befundes, daß eine Seereise bei mir sofort eine Hyperazidität der Magenverdauung herbeiführt, machte ich gelegentlich meiner Rückreise, indem ich von deren Beginn an 3 Stunden nach der Mahlzeit etwas $NaHCO_3$ einnahm. Diese Abschwächung der Magensäure hatte einen durchschlagenden, mich trotz der naheliegenden Begründung geradezu überraschenden Erfolg. Ich blieb während der Reise von sämtlichen Magenbeschwerden befreit und ebenso stellten sich auch keine sonstigen Indispositionen, die früher während einer Reise mich mehr oder minder belästigten, ein; es war von 26 größeren Seereisen, die ich bis jetzt unternommen hatte, in Hinsicht meines körperlichen Befindens die beste, die ich je mitgemacht hatte. Ich muß freilich gestehen, daß auch bezüglich der hydrographischen Verhältnisse die Reise in eine relativ günstige Epoche fiel, sodaß das Schiff ziemlich ruhig zu Wasser liegend, seinen Kurs nahm. Aber immerhin gab es doch Zeiten etwas bewegten Wassers und an Bord fehlte es zeitweilig nicht an Seekranken; ferner hatte ich unter ähnlichen Verhältnissen auch schon früher Reisen zurückgelegt und dabei doch in meiner Weise gelitten.

Es interessierte mich auf meiner Rückreise, da ich an mir selbst keine Versuche mehr machen konnte, an einigen anderen Personen die Eigenheiten des Magensaftes zu untersuchen. Ich fand zwei Zwischendeckspassagiere, bei denen es mir gelang, durch Vorführung am eigenen Körper, daß nach Kokainisierung des Pharynx die Einführung der elastischen und durch Einlegen in warmes Wasser schlüpfrig gemachten, elastischen Magensonde keine unangenehme Prozedur ist, die anfängliche Abneigung zu überwinden und heberte diesen je einmal den Mageninhalt nach einem Probefrühstück aus. Die eine Person verbrachte die Reise in einem ähnlichen Zustand wie dies bei mir früher der Fall gewesen war, ohne jedoch an Ptyalismus zu leiden, die andere war zeitweilig von der Seekrankheit ergriffen, hatte aber Intervalle, in denen sie sich ganz wohl befand. Die Menge der freien Salzsäure in den Filtraten war 60 resp. 52; die Gesamtaizdität betrug 68 resp. 64. Auch in diesen beiden Fällen ist eine, gegen die Norm vermehrte Säureproduktion zu konstatieren.

Es liegt mir fern, das Wesen der Seekrankheit auf eine Hyperazidität zurückführen zu wollen, noch ferner infolgedessen ein Heilmittel anzupreisen; zu den vielen vorhandenen Theorien über das Wesen dieses Leidens will ich keine neue hinzufügen. Es geht aber aus meinen Beobachtungen und Untersuchungen hervor, daß Seereisen, die bei vielen Personen die typische Seekrankheit verursachen, bei anderen eine physiologische Veränderung hervorbringen, die sich im wesentlichen als Hyperazidität bemerklich macht. Berücksichtigt man, daß vom klinischen Standpunkt die Hyperazidität als eine Magenneurose angesehen wird, so kann der pathologische Prozeß während einer Seereise leichter verständlich werden, da die Beein-

flussung des Nervensystems und des Magens bei der regulären Seekrankheit das Wesentlichste ist, ganz abgesehen von den verschiedenartigen Möglichkeiten des Zusammenhangs. Es wäre mir sehr interessant gewesen, auch den Chemismus bei den vulgären Seekranken prüfen zu können, indessen fand ich dazu keine Gelegenheit. Es liegt eine Mitteilung hierüber von Rosenbach in seiner Monographie über Seekrankheit (Nothnagels Handbuch) vor. Er berichtet, daß er nur in einer Minderzahl, sobald nach der Mahlzeit gebrochen wurde, freie Salzsäure habe nachweisen können, und sagt dann weiter: „Ueberhaupt scheint nach mehrmaligem Erbrechen die Säureproduktion sehr abzunehmen und das dann abgesonderte abnorme Sekret der Magen- (oder Speichel-) drüse ist auffallend wäßrig.“ Es wäre das also das Gegenteil von dem, was ich bei mir und einigen anderen Personen fand, freilich auch eine ganz andere Form von Seekrankheit betreffend.

Wenn bei manchen Leuten, die an eine Seereise gewöhnt sind, sich infolge des Aufenthaltes an Bord eine Hyperazidität einstellt, so läge es nahe, zu untersuchen, wie es sich mit dem Säuregehalt während der Verdauung bei Berufsseeleuten verhält. Einen Versuch konnte ich bei einem Steward, der seit 12 Jahren auf See fährt, machen und fand eine Stunde nach dem Probefrühstück einen Aziditätsgrad von 62 und freie Salzsäure von 52, also eine geringe Vermehrung gegen gewöhnliche Verhältnisse am Festlande, etwa die höchsten Maße unter physiologischen Verhältnissen. Ich wage nicht das Resultat eines Falles zu verallgemeinern, aber der Vermutung möchte ich doch wohl Raum geben, daß vielleicht der Seeaufenthalt, der vermehrte Appetit, die vermehrte HCl-Ausscheidung des Magens, die vortreffliche Ernährung und die kräftige Gesundheit, als deren Prototyp der Seemann hingestellt wird, in gemeinsamen Beziehungen zu einander stehen und dann könnte vielleicht die pathologische Hyperazidität als Ausdruck eines Reizes der soliden massenhaften Kost an Bord auf die infolge des Aufenthalts in der Seeluft gesteigerte Magensaftsekretion sich erklären lassen. Da es sich hier nicht nur um Untersuchungen von theoretischem Belang, sondern um Verhältnisse handelt, die auch einen praktisch zu verwertenden Hintergrund besitzen, so möchte ich wünschen, daß die Tatsachen, deren ich in dieser kurzen Notiz Erwähnung getan habe, an einem weiteren Material geprüft werden mögen.

XVI.

Beobachtungen bei einem Fall von Diabetes insipidus.

Von

Felix Hirschfeld,

Berlin.

Die folgenden Beobachtungen wurden schon vor einigen Jahren angestellt, jedoch noch nicht veröffentlicht, weil ich gern die Untersuchungen an mehreren anderen Fällen fortgesetzt hätte. Da mir dies aus äußeren Gründen nicht möglich gewesen ist, so teile ich die Untersuchungsresultate jetzt mit.

S., ein 42jähriger Mann, berichtet, in seiner Jugend immer gesund gewesen zu sein. Die Eltern leben beide in hohem Alter und sind ebenfalls immer gesund gewesen, ebenso zwei Geschwister.

Ueber sein gegenwärtiges Leiden gibt S. an, daß ihm vor etwa 4 oder 5 Jahren zuerst zum Bewußtsein kam, daß er stärkeren Durst hatte und dementsprechend mehr Harn lassen mußte. Er trank zumeist Bier, zuweilen auch Branntwein. Der Hunger war nicht gesteigert. Eine stärkere Abmagerung will er nicht bemerkt haben. Er fühlte sich etwas matter und bisweilen auch schwindlig. Ob eben wegen dieser Beschwerden oder aus anderen Gründen, geht aus den Aussagen nicht hervor, jedenfalls gelang es ihm nicht, sich in seinem Beruf als Uhrmacher zu erhalten, er ging auf die Wanderschaft und lebte hierbei von gelegentlichen Arbeiten. Im ganzen war seine Lebensweise sehr dürftig. Im Laufe der nächsten Jahre nahm allmählich der Durst zu, sodaß er zuerst täglich wohl nur etwa 2—3 Liter, jetzt aber 4—5 Liter Harn ausschied. Eine venerische Infektion will er nicht gehabt haben. Alkoholismus wird zugestanden. Täglich hat er zumeist 2—3 Liter Bier und ungefähr $^1/_4$ Liter Schnaps getrunken. Er versichert jedoch, daß er früher, d. h. vor dem Auftreten des stärkeren Durstes täglich kaum 1 Liter Bier und fast nie Schnaps getrunken hätte. Geraucht hat Patient etwa täglich 2—3 Zigarren.

S t a t u s: Kräftig gebauter Mann von 1,71 m Größe und 69 kg Gewicht, mäßiger Panniculus adiposus. Muskulatur mittelstark ent-

wickelt, etwas schlaff. Das Gesicht ist leicht gerötet, die Haut am ganzen übrigen Körper ist weiß und trocken.

Keine Oedeme.

Brust etwas faßförmig entwickelt. Unterschied des Brustumfanges zwischen Inspiration und Exspiration etwa 5 cm.

(Auf näheres Befragen gibt Patient auch an, daß er bei stärkeren Anstrengungen leicht Atemnot bekommt und im Winter häufig an Husten leidet.) Gegenwärtig, d. i. im Sommer, ist auf den Lungen auskultatorisch und perkutorisch nichts Abnormes nachweisbar.

Die Herzdämpfung scheint etwas verkleinert. Die Herztöne sind regelmäßig. Puls 76—80 beim Stehen. Kein Atherom der fühlbaren Körperarterien.

Am Unterleib ist nichts Krankhaftes nachweisbar.

Am Halse bemerkt man die Gaumenbögen und die hintere Rachenwand leicht gerötet. Es besteht auch vermehrte Schleimsekretion der oberen Luftwege.

Untersuchung des Nerven- und Muskelsystems ergibt keine Sonderheiten. Der Patellarreflex ist von normaler Stärke. Kein Schwanken beim geschlossenen Auge. Die Pupillen reagieren auf Lichteinfall.

Der Urin wird täglich in einer Menge von 5—6 Litern mit einem spezifischem Gewicht von 1003 abgesondert, er ist sehr schwach gelb gefärbt, ohne Eiweiß und Zucker.

Das wesentliche Ergebnis der Untersuchung ist also eigentlich ein negatives. Bei einem bisher gesunden Mann, der auch über Krankheiten in der Familie nichts anzugeben weiß und nur einen mittleren Grad von Emphysem aufweist, entwickelt sich ohne äußere Veranlassung seit 4 Jahren ein Diabetes insipidus. Dem Alkoholismus hat er sich wahrscheinlich erst in Folge des gesteigerten Durstes ergeben.

Die ersten Versuche betreffen die Feststellung der Wasserbilanz.

Die Wasseraufnahme beträgt in einer 7 tägigen Versuchsreihe 6700 ccm, nämlich 2 Flaschen Bier (660 ccm), $1^1/_4$ Liter Kaffee, 500 ccm Suppe und 3500 ccm Wasser. Außerdem wurde noch aus der Zusammensetzung der Nahrungsmittel berechnet, daß er in diesen täglich annähernd 800 ccm Wasser erhielt.

Bei einer Wasseraufnahme von etwa 6700 ccm verhielt sich die Urinausscheidung folgendermaßen:

	Harnmenge	N-Gehalt	Phosphatgehalt
IV. Versuchstag	5940 ccm	10,41 g	2,04 g
V. „	6200 „	10,92 „	2,21 „
VI. „	6140 „	9,84 „	1,91 „
VII. „	5630 „	10,98 „	2,02 „

Ein Mann von 54 Jahren (C.) von dem gleichen Körpergewicht, der an einem chronischen Muskelrheumatismus geringen Grades und ebenfalls an einem leichten Emphysem litt, erhält genau dieselbe Nahrung sowohl an festen Nahrungsmitteln, wie an Flüssigkeiten, ohne daß er jedoch 3500 ccm Wasser trinkt. Hierbei steht seiner Flüssigkeitsaufnahme von etwa 3200 ccm folgende Ausscheidung gebenüber:

Harnmenge	N-Gehalt	Phosphatgehalt
1520 ccm	12,61 g	2,67 g
1710 „	12,94 „	2,84 „
1460 „	10,84 „	2,23 „
1420 „	11,06 „	2,61 „

Das Körpergewicht stieg bei S. in den 7 Tagen um etwa 600 g. Wenn man auch diesen Zahlenwerten bei einer so kurze Zeit dauernden Versuchsreihe keine große Bedeutung beilegen kann, so ging doch aus der späteren Beobachtung noch hervor, daß Körpersubstanz bei dieser Ernährung angesetzt wurde. Damit erklärt sich die niedrige N- und Phosphatausscheidung. Es wurde neben dem Fett etwas Eiweiß im Körper zurückbehalten.

Bei C. blieb das Körpergewicht annähernd gleich; es wurde nämlich im Kot und im Urin soviel Stickstoff ausgeschieden, als in der Nahrung zugeführt wurde.

Die auf 24 Stunden berechnete Zusammensetzung des Kotes war bei

	S. (Diabetes insip.)	C. (Gesunder)
Feuchte Substanz . .	93,0 g	157,5 g
Trockensubstanz . .	26,1 „	29,8 „
Wasser	68,9 „	127,7 „
N-Gehalt	1,42 „	1,69 „
Fett	4,23 „	4,98 „

Hieraus geht hervor, daß bei S. der Stuhlgang einen Prozentgehalt von 28,0 an Trockensubstanz, bei dem Gesunden dagegen 18,9 pCt. enthielt. Bei C. wird also fast doppelt so viel Wasser im Stuhl entleert als bei S. An und für sich würde diese Differenz noch nicht viel besagen, denn ein so wasserarmer Kot kommt auch häufig bei Gesunden vor. Ich habe z. B. bei der Prüfung der Zuchthauskost, also bei fortgesetzt gleicher Ernährungsweise, auch ähnliche Unterschiede bei den einzelnen Insassen gefunden. Im Verein mit der alsbald zu erwähnenden Tatsache, daß auch die Schweißsekretion sehr gering ist, weist der geringe Wassergehalt des Kotes doch darauf hin, daß die Nieren alles Wasser gewissermaßen an sich reißen. Während bei C. annähernd 1600 ccm Wasser, ungefähr die Hälfte der gesamten Einfuhr, für die Perspiration und den Stuhl zur Verfügung stehen, beträgt dieser Wert bei S. nur etwa 700 - 800 ccm, also kaum 11 pCt. der etwa 6700 ccm betragenden Einfuhr.

Noch deutlicher tritt dieses Mißverhältnis hervor, als beide Personen ein heißes Bad nehmen und sich hierauf in einen heißen Raum, in warme Decken zum Schwitzen eingewickelt, aufhalten. Das Dampfbad wird bald nach 3 Uhr, nach dem Nachmittagskaffee genommen, um 6 Uhr wird der Versuch beendet. Beide trinken in der Zwischenzeit nichts. Auch S. hatte sich schon in den vorausgehenden Tagen daran gewöhnt, das Wasser zu anderen Tageszeiten zu sich zu nehmen. Nach 6 Uhr trinken Beide 500 ccm Wasser mehr als an den übrigen Versuchstagen.

Das Körpergewicht sank in diesen 3 Stunden bei

C. um 930 g
S. „ 420 „

Schon bei anderen Personen hatte ich wiederholt beobachtet, daß bei den unter gleichen Bedingungen vorgenommenen Bädern das Gewicht um $1^1/_2$—2 Pfund zu sinken pflegte. Der Gewichtsverlust von 420 g bei S. war also sehr niedrig. Dementsprechend war die Urinausscheidung an dem Badetag

bei S. 5840 ccm,
„ C. 1010 „

Beachtung verdient das Verhalten der Stickstoffausscheidung. S. scheidet fortdauernd täglich etwa 2 g N weniger aus als C. Da S. auch an Körpergewicht zunimmt, wird also Eiweiß und höchstwahrscheinlich auch Fett am Körper angesetzt. Die gesamte Nahrung ist folgendermaßen zusammengesetzt (Mittelwert)

84 g Eiweiß, 72 g Fett, 390 g Kohlehydrate und 20 g Alkohol.

Diese Diät entsprach mit 2750 Kalorien dem Bedarf von C. ziemlich genau, während sie den von S. um etwa 3—400 Kalorien übertraf. Dieser aus der Höhe der Gewichtszunahme sich mir ergebende Schluß wurde dann auch später noch durch das Ergebnis einer anderen Versuchsreihe bestätigt. Mit einer Kost von demselben Eiweißgehalt, aber etwas verringerter Fett- und Kohlehydratzufuhr (84 g Eiweiß, 54 g Fett, 360 g Kohlehydrate und 10 g Alkohol) bestand Gleichgewicht sowohl in der Körpergewichts- wie Stickstoffbilanz. Die Stickstoffausfuhr betrug alsdann

12,24, 11,01 und 12,58 g N.

Ein derartig niedriger Stoffbedarf von etwa 2400 Kalorien während Körperruhe ist bei einem Mann von fast 70 kg Gewicht keinesfalls als pathologisch anzusehen. Dabei ist im Auge zu behalten, daß S. zwar im allgemeinen sich ruhig verhielt, aber daß bei ihm doch durch Spazierengehen im Anstaltsgarten und kleine Handreichungen bei der Reinigung des Krankensaals der Stoffumsatz etwas über den eigentlichen Ruhewert, d. h. den Umsatz bei ruhiger Bettlage vermehrt war.

Personen, die kein durch dauernde Körperarbeit kräftig entwickeltes Muskelsystem haben, wie S. als Uhrmacher, sind häufig sogenannte schlechte Esser und haben dann dementsprechend einen verhältnismäßig niedrigen Stoffumsatz. Ueber diese physiologisch so überaus wichtige Tatsache liegen eigentlich verhältnismäßig wenig Beobachtungen vor, wie ich an anderer Stelle bei der Erörterung der Frage des Nahrungsbedarfs der Fettleibigen schon besprochen habe[1]).

Zu dem vorliegenden Fall ist diese niedrige N-Ausfuhr deshalb besonders wichtig, weil man hauptsächlich auf Grund fremder Autoren bei Diabetes insipidus häufig eine gesteigerte Stickstoffausfuhr anzunehmen geneigt ist.

---

1) F. Hirschfeld, Berliner Klinik. 130. Heft. 1899.

So gibt Ferranini, die Resultate früherer Arbeiten zusammenfassend, an, daß neben einer Störung des Chlorstoffwechsels bei vier Fällen von Diabetes insipidus 3 mal eine gesteigerte Stickstoffausfuhr bestand.[1])

Auch Strubell[2]), der bei 2 an Diabetes insipidus leidenden Kranken der Jenenser Klinik sehr genaue Stoffwechselversuche angestellt hatte, fand bei einem seiner Patienten eine Steigerung der Stickstoffausfuhr. Es wurden täglich 1—2 gr Stickstoff mehr ausgeschieden, als in der Nahrung aufgenommen wurden. Aber gerade in diesem Fall gestattet die überaus sorgfältige Beobachtung auch den Grund der Stickstoffvermehrung festzustellen. Es handelte sich nämlich um einen 19 jährigen Maschinenbauer, bei dem sich seit seiner frühesten Jugend ein abnorm starker Durst bemerkbar gemacht hatte. In der Versuchsreihe erhielt der 60 kg schwere junge Mann eine Kost, die 2438 Kalorien bei der Verbrennung im Organismus entwickelte. Diese Nahrungsmenge würde meinem um 10 kg schwereren Kranken genügt haben und sie würde auch den Stoffumsatz der Mehrzahl der 60 kg schweren Personen decken; nach meinen Erfahrungen kann man aber häufig genug Ausnahmen treffen und namentlich, wenn es sich um so jugendliche Personen wie in dem Fall von Strubell handelt. Dafür, daß die Kost im Gegensatz zu der Annahme von Strubell nicht genügend war, den Stoffbedarf zu decken, spricht auch das Sinken des Körpergewichts in der Beobachtungszeit.

Wie wichtig aber dieser Umstand für das Zustandekommen des Stickstoffgleichgewichts ist, habe ich oft bei Stoffwechseluntersuchungen an Gesunden feststellen können. Für die vorliegende Frage ist am interessantesten eine weitere diesbezügliche Beobachtung, die aus äußeren Gründen sich leider nur auf einige Punkte erstreckte, sie betraf ebenfalls einen Fall von Diabetes insipidus.

Die Patientin war ein 17 jähriges junges Mädchen von 41 kg Körpergewicht. Der Diabetes insipidus hatte sich hier seit etwa einem Vierteljahr entwickelt. Dabei hatte die Kranke sehr beträchtlich abgenommen und sie klagte nun über große Schwäche. Bei einer Urinausscheidung von 8—9 Litern betrug die Stickstoffausfuhr in 3 Tagen 13,61, 15,42 und 14,92 g. Die Untersuchung der Nahrung ergab, dass diese nur etwa 81—84 g Eiweiß, im Mittel täglich 83 g, 42 g Fett und 260 g Kohlehydrate enthielt.

Eine Untersuchung des Kots konnte nicht angestellt werden. Normale Resorption gerechnet, würde also einer Einfuhr von 13,28 g N eine Ausfuhr von

14,6 g N im Urin
1,4 g N im Kot

gegenübergestanden haben, was eine Mehrausscheidung von 2,5 g

1) Ferranini, Il policlinico Vol. 9 cit. nach dem Virchowschen Jahresbericht f. 1902. II. S. 52.

2) A. Strubell, Ueber Diabetes insipidus. D. Arch. f. klin. Med. 62. Bd. S. 115.



Stickstoff ergeben würde. Eine solche Mehrausscheidung ist aber hier durch die nur etwa 1800 Kalorien betragende Nahrungsmenge erklärt. Bei der Kranken konnte nach ihren Angaben festgestellt werden, daß die von ihr sonst genossene Kost an Eiweiß annähernd ebenso viel, jedoch an Fett etwa 60—70 g und an Kohlehydraten etwa 320—380 g enthielt. Ihr normaler Nahrungsbedarf war also bei einem allerdings höheren Körpergewicht als gegenwärtig auf 2300 Kalorien zu veranschlagen. Es geht hieraus aber hervor, daß die hohe Stickstoffausfuhr bei Diabetes insipidus, welche die Stickstoffeinfuhr übertrifft, sich bisher wohl auf ungenügende Nahrungszufuhr zurückführen läßt. Der Stoffumsatz selbst scheint, soweit aus den bisher vorliegenden Untersuchungen sich schließen läßt, bei Diabetes insipidus nicht gesteigert zu sein, sondern sich innerhalb der normalen Grenzen zu bewegen.

Der zuerst erwähnte Kranke S. bot auch noch Gelegenheit, den Einfluß des Eiweißgehalts der Nahrung auf die Höhe der Urinausscheidung festzustellen.

S. erhielt jetzt statt der früheren Diät (84 g Eiweiß, 72 g Fett, 390 g Kohlehydrate und 20 g Alkohol) eine Kost, die 116 g Eiweiß, 62 g Fett, 390 g Kohlehydrate und 20 g Alkohol enthielt. Genau die gleiche Kost erhielt wieder zum Vergleich C.

Bald am ersten Tage erklärte mir S., daß er keinesfalls mit der ihm zugebilligten Wassermenge von 3500 ccm auszukommen vermöge. (Vgl. S. 188.) Er verlangte mindestens einen Liter mehr. Auch C. wünschte mehr Wasser trinken zu dürfen, begnügte sich aber mit 300 ccm. Am nächsten Tage erklärte S., daß ihm auch diese Wassermenge noch nicht genüge, er hätte in der Nacht vor Durst kaum schlafen können; er verlangte jetzt 5500 ccm Wasser. C. war hingegen mit der Mehrgabe von 300 ccm zufrieden.

Das Verhalten der Urinausscheidung ist am besten aus folgenden Zahlen ersichtlich. Vorher hatte die Urinausscheidung bei S. zwischen 5600 und 6200, bei C. zwischen 1400 und 1700 ccm geschwankt.

S.

Flüssigkeitsaufnahme	Urinausscheidung
7700 ccm	7420 ccm
8700 „	6960 „
8700 „	7800 „
8700 „	7580 „

C.

Flüssigkeitsaufnahme	Urinausscheidung
3500 ccm	1620 ccm
3500 „	1780 „
3500 „	1690 „
3500 „	1820 „

Hieraus ist zu ersehen, daß entsprechend der reichlicheren Eiweißnahrung bei beiden Versuchspersonen sich ein gesteigerter Durst und eine Vermehrung der Urinausscheidung einstellte. Bei C. ging die

Urinmenge entsprechend der Mehrzufuhr von 300 ccm Wasser um etwa 200 ccm in die Höhe. Bei S. übertraf am ersten Beobachtungstage jedoch die Urinausscheidung diejenige der vorangegangenen Tage um etwa $1^1/_2$ Liter. Dieser Mehrverbrauch von einem Liter Wasser war augenscheinlich nicht hinreichend, dem Mehrbedarf des Organismus zu genügen; denn man kann nach der ersten Untersuchungsreihe nicht annehmen, daß 300 ccm Wasser für das sonstige Wasserbedürfnis des Organismus genügen. Erst am zweiten Tage ist das Wasserbedürfnis befriedigt und mit der an diesem Tage besonders niedrig ausfallenden Urinausscheidung von 7 Litern ist wahrscheinlich die Mehrabgabe von Wasser am vorangegangenen Tage wieder ausgeglichen. Am dritten und vierten scheint Gleichgewicht eingetreten zu sein. Patient erklärte, sich sehr wohl zu fühlen. Die Aufnahme der großen Flüssigkeitsmenge verursachte ihm keinerlei Beschwerden.

Bemerkenswert ist nun die Steigerung der Urinausscheidung am ersten Tage der eiweißreichen Diät und die Wasserabgabe aus dem Bestande des Organismus. Bei dem Gesunden richtet sich die Wasserausscheidung naturgemäß nach der Wasseraufnahme. Anders ist dies aber bei dem an Diabetes insipidus leidenden Kranken. Hier fanden Neuschler[1]) und Strubell[2]) nach mehrstündigem Dursten ein Fortbestehen der reichlichen Urinausscheidung. Als dann in dem Falle von Strubell die Wasserzufuhr wieder erfolgte, wurde nun in dem ausgetrockneten Organismus kein Wasser zurückbehalten, sondern dieses durch die pathologisch gesteigerte Nierentätigkeit sofort in verstärktem Maße ausgeschieden. Diese Tatsache wird von Strubell mit Recht als ein Beweis dafür angesehen, daß bei dem Diabetes insipidus die Polyurie und nicht die Polidypsie die primäre Störung darstellt. Meine Beobachtung steht mit dieser Annahme im Einklang.

Was die Einwirkung der höheren Eiweißnahrung angeht, so zeigt der Kontrollversuch, daß auch bei dem Gesunden eine leichte Aenderung zu bemerken war. Ich lasse es unentschieden, ob die Steigerung auf das Eiweiß und die sich hieraus abspaltenden Verbindungen zurückzuführen ist, oder auf zufällige Umstände wie stärkeren Salzgenuß. Ich will jedoch erwähnen, daß ich auch bei Nierenkranken, besonders bei an Schrumpfniere leidenden Personen eine stärkere Vermehrung der Harnmenge nach reichlicher Eiweißkost wiederholt beobachtete. Bei Diabetes mellitus ist das Gleiche bekannt und beruht alsdann allerdings zum großen Teil auf der diuretischen Eigenschaft des aus dem Eiweiß sich im Organismus bildenden Zuckers.

Die Steigerung der Krankheitserscheinungen durch die reichlichere Eiweißnahrung veranlaßte natürlich die rasche Beendigung des Versuches. Schon nach 4 Tagen erhielt der Kranke wieder seine alte Diät mit 83 g Eiweiß. Die tägliche Urinausscheidung sank rasch auf die alten Werte, sie war 6700, 5980, 6430 und 6020 ccm. Auch sein Durst war schon am ersten Tage der Kostveränderung geringer.

1) Neuschler, Tübingen, Dissertation. 1861, cit. nach Strubell.
2) Strubell, l. c. S. 97 u. 59.

Naturgemäß gab dieses Resultat die Anregung, die Eiweißmenge der Nahrung beträchtlich herabzusetzen, da man hierdurch hoffen konnte, die Polyurie erfolgreich zu bekämpfen. Patient erhielt 57 g Eiweiß, 91 g Fett, 380 g Kohlehydrate und 20 g Alkohol. Die Kost bestand aus 400 g Brot, 500 g Kartoffeln, 660 ccm Bier, 2 Eiern u. s. w. Milch, Käse und Fleisch waren nicht in der Kost enthalten. Die Urinausscheidung verhielt sich bei beiden Versuchspersonen folgendermaßen:

Flüssigkeitsaufnahme		Urinausscheidung	
bei S.	C.	S.	C.
6720 ccm	3200 ccm	5840	1510
6200 „	3200 „	5650	1320
6720 „	3000 „	6230	1240
6700 „	3000 „	5930	1320
6200 „	3000 „	5810	1260

Hieraus ist zu ersehen, daß bei S. die Urinausscheidung zwar etwas sank, jedoch nur an einigen Tagen unter 6 Liter hinunterging. (Vergl. S. 188.) Inbezug auf die Flüssigkeitsaufnahme war auf S. nach Möglichkeit eingewirkt worden, seinen Durst nicht sofort zu befriedigen. (Allerdings war ihm dies schon vorher immer anempfohlen worden). Er sollte nach Möglichkeit weniger trinken; aber nur an 2 Tagen gelang es ihm, mit $^1/_2$ Liter Flüssigkeit weniger auszukommen. Beachtenswert war das Verhalten des gesunden C. Er erklärte, bei dieser Diät mit weniger Flüssigkeit auskommen zu können und trank weniger Kaffee. S. fühlte sich jedoch bei diesem Versuche nicht wohl und bat um andere Kost.

Es wurden jetzt Versuche mit Antipyrin unternommen. Antipyrin wurde zuerst von französischen Klinikern, dann von Eichhorst und von Opitz als ein vorzügliches Mittel bei Diabetes insipidus empfohlen.[1])

Patient erhielt hierbei die ihm am meisten zusagende Ernährung von 84 g Eiweiß, 72 g Fett, 390 g Kohlehydrate.

Das Ergebnis war folgendes:

Medikation	Flüssigkeitsaufnahme	Urinausscheidung
0	6700	5840
0	6700	5220
0	6700	5950
2 g Antipyrin	6200	4460
do.	4500	3200
0	5500	4740
2 g Antipyrin	4500	3060
4 „ „	4500	2840
4 „ „	4000	2420
2 „ „	3500	2260
0	3500	2270

1) Opitz, Deutsche med. Wochenschr. 1889. No. 32. Hier befinden sich auch ausführliche Literaturangaben.

Antipyrin bedingt also ein rasches Heruntergehen der Urinausscheidung und der Wasseraufnahme. Auch hierbei trat wiederum deutlich der raschere Abfall bei der Urinausscheidung hervor. Nach Weglassung des Antipyrin schien es zuerst, als ob der Durst wieder größer wurde. Nachdem aber 4 g Antipyrin eine Zeit lang gegeben wurde, hielt sich die Urinausscheidung auf einer Höhe von 2—2 $^1/_2$ Litern noch mehrere Wochen lang oder stieg wenigstens nur unbedeutend an.

Die Höhe der Antipyrin-Verabreichung schien von einem gewissen Einfluß zu sein. Obgleich 2 g schon ein starkes Sinken der Urinkurve herbeiführten, trat der Höhepunkt der Wirkung und namentlich eine genügende Nachwirkung erst bei 4 g Antipyrin ein. Diese Menge war auch nach der subjektiven Angabe des Patienten die beste; 2 g genügten ihm nicht.

Auffallend war schon nach der ersten Antipyrin-Verabreichung der starke Schweißausbruch. S. gab an, daß er sich nicht erinnern konnte, je so stark geschwitzt zu haben, weder nach starken Anstrengungen, noch bei hoher Außentemperatur oder im Dampfbad. Die Haut, die sich vorher auffallend trocken anfühlte, war nun während der Versuchstage fast immer warmfeucht. Auch der Wassergehalt des Kotes nahm zu. Der Gehalt an Trockensubstanz betrug an zwei Tagen während der Antipyrindarreichung 22,1 % und 23,7 % anstatt früher 28 %. Dementsprechend gab auch S. an, daß er nun den Stuhlgang leichter entleeren könne, während er vorher über eine hartnäckige Stuhlverstopfung geklagt hatte.

Nach mehreren Tagen trat übrigens Appetitlosigkeit ein. S. erklärte nun, seine Kost nur mit Mühe bewältigen zu können. Auf seinen Wunsch wurde Antipyrin fortgelassen.

Schließlich wurde noch der Versuch nach 3 Wochen bei eiweißreicherer Kost wiederholt.

Es war zuerst die Urinausscheidung 2—3 Liter. Als S. wieder 116 g Eiweiß, 62 g Fett und 380 g Kohlehydrate erhielt, war die Urinausscheidung 3140, 3760, 3820, 3650 ccm.

Die Flüssigkeitsaufnahme stieg von $3^1/_2$ Liter auf $4^1/_2$ Liter.

Bei Antipyrin-Verabreichung stellte sich das Verhalten folgendermaßen:

Medikation	Flüssigkeitsaufnahme	Urinausscheidung
2 g Antipyrin	4500 ccm	2420 ccm
do.	4000 „	2280 „
do.	3500 „	2810 „
do.	3500 „	2350 „
0	3500 „	2610 „
0	3500 „	2430 „

Der günstige Einfluß des Antipyrin erwies sich also stärker als der nachteilige Einfluß der größeren Eiweißmenge.

S. blieb noch mehrere Wochen im Krankenhaus. Er erhielt wieder die alte Diät (83 g Eiweiß). Seine Urinausscheidung schwankte zwischen 2—3 Litern, die Flüssigkeitsaufnahme zwischen 3 und 4 Litern. Es wurde auch, und zwar bei eiweißreicher Kost, die Wirkung von anderen Mitteln geprüft. Ebenso günstig wie Antipyrin wirkte Phenazetin und Antifebrin.[1]) Opium und Morphium schienen sogar die Urinausscheidung zu steigern.

Bei einem 5monatlichen Krankenhausaufenthalt hat er im ganzen 4 kg zugenommen. Während er bei der Aufnahme 69 kg wog, war sein Gewicht nach 3 Monaten fast 73 kg, um dann hierauf zu verharren.

Die subjektiven Beschwerden des Patienten sind bedeutend besser geworden. Er fühlte sich kräftiger und hatte nur wenig über Schwindel zu klagen.

Die Ergebnisse der vorstehenden Arbeit lassen sich in folgenden Sätzen zusammenfassen:

Bei einen 42jährigen Mann, bei dem sich ohne erkennbare äußere Veranlassung seit etwa 4 Jahren ein Diabetes insipidus entwickelt hat, beträgt bei einer Flüssigkeitszufuhr von etwa 6700 ccm die tägliche Urinausscheidung etwa 6000 ccm, sodaß kaum 11 % des eingeführten Wassers dem Organismus für die anderen Funktionen zur Verfügung stehen. Die Wasserausscheidung durch den Kot und den Schweiß ist auf das äußerste Maß beschränkt.

Der Stoffumsatz ist bei dem untersuchten Kranken nicht hoch, es tritt daher leicht Stickstoffansatz ein bei einer Ernährung, die einem gleich schweren Gesunden genügt. Der Tagesbedarf von etwa 2400 Kalorien, der bei dem untersuchten Kranken gefunden wird, ist jedoch nicht als pathologisch niedrig anzunehmen. Wenn bisher häufig bei Diabetes insipidus eine gesteigerte Stickstoffausfuhr beobachtet wurde, wie auch in einem anderen Falle des Verfassers, so läßt sich dies höchstwahrscheinlich darauf zurückführen, dass die während der Versuche genossene Nahrung nicht hinreichte, den Stoffumsatz zu decken. Eine pathologische Steigerung des Stoffumsatzes ist bis jetzt bei Diabetes insipidus noch nicht nachgewiesen. In dem untersuchten Falle zeigte auch der Phosphatstoffwechsel keine Besonderheiten.

Während bei einer Ernährung mit 84 g Eiweiß die Harnmenge in 24 Stunden 6 Liter beträgt, bedingt eine Erhöhung des Eiweißgehaltes der Nahrung auf 116 g eine Ausscheidung von fast 7,6 bis 7,8 Liter Urin. Die Steigerung der Harnflut tritt ein, bevor noch dem Durst durch die Aufnahme einer größeren Flüssigkeitsmenge entsprochen ist. Eine Herabsetzung der Eiweißmenge auf 84 g bewirkt ein Absinken der Polyurie auf etwa 6 Liter. Wird der Eiweißgehalt der Nahrung hierauf auf etwa 57 g täglich bemessen, so erfolgt kein weiteres Absinken der Harnausscheidung.

Antipyrin in Tagesgaben von 2—4 g, in Einzeldosen von 1 g bringt die pathologische Harnsteigerung fast vollständig zum Verschwinden. Die tägliche Urinmenge beträgt alsdann nur 2—2½ Liter.

1) Dasselbe habe ich auch bei an Diabetes mellitus leidenden Personen festgestellt. Hier ist allerdings die Wirkung dieser Mittel unsicherer.

Während des Absinkens der Urinausscheidung machen sich starke Schweißausbrüche bemerkbar; ferner nimmt der Wassergehalt des Kotes zu. Die heilende Wirkung des Antipyrins ist auch festzustellen, wenn eine reichlichere Eiweißnahrung genossen wird.

Die vorstehende Arbeit war schon abgeschlossen, als ich in der Literatur die Abhandlung von Tallquist: „Untersuchungen über einen Fall von Diabetes insipidus“ (Zeitschr. f. klin. Med. 49. Bd. S. 181. Berlin 1903) las.

Tallqvist fand bei einem 41 jährigen Mann, der an Diabetes insipidus seit etwa 2 Jahren litt, ebenfalls eine Steigerung der Urinausscheidung nach stärkerer Eiweißnahrung. In dieser Beziehung herrscht also Uebereinstimmung. Als jedoch Tallqvist dann den Eiweißgehalt der Nahrung verringerte, gelang es ihm auch, die Polyurie beträchtlich herabzusetzen, was ich bei meinem Kranken nicht erreichte. Allerdings gab Tallqvist nur etwa 24 g Eiweiß am Tage, während sein Kranker vorher fast 140 g Eiweiß täglich erhalten hatte!

Ebenso wenig wie ich konnte Tallqvist bei seinem Kranken einen gesteigerten Stoffumsatz und eine Mehrausscheidung von Stickstoff, „Azoturie“ nachweisen.

XVII.

Ueber die Wirkung des Kobragiftes auf das Nervensystem.

(Aus dem pharmakologischen Institut zu Heidelberg.)

Von

Martin Jacoby,

Heidelberg.

Durch die große Freundlichkeit von Herrn Geheimrat Ehrlich wurde mir im vorigen Jahre ein in seinem Laboratorium von Kyes isoliertes Kobragift zur pharmakologischen Prüfung einiger mich interessierender Punkte überlassen. Das Präparat hatte dem Nervensystem gegenüber noch die volle Wirksamkeit des Ausgangsmaterials, während die hämolytische Komponente des Kobragiftes völlig beseitigt war. Da das Gift der Kobra schon sorgfältig untersucht ist, so konnte ich im allgemeinen nur die gleichen Erscheinungen beobachten, wie sie schon für das Rohmaterial beschrieben sind. Im folgenden werde ich aus meinen Versuchen dasjenige zusammenstellen, was mir etwa von Interesse zu sein scheint.

Wie aus der Arbeit von Kyes[1]) hervorgeht, wird das Präparat folgendermaßen gewonnen: „Es werden 40 ccm einer 1 proz. Lösung des Kobragiftes in 0,85 % Kochsalzlösung mit 20 ccm einer 20 proz. Lezithinlösung in Chloroform in einer Arzneiflasche von ca. 100 ccm im Schüttelapparat ca. 2 Stunden lang kräftig geschüttelt, hierauf $^3/_4$ Stunden lang in einer elektrischen Zentrifuge, welche 3600 Umdrehungen in der Minute ausführt, zentrifugiert.“ „Nun wird die wässerige Schicht von der Chloroformschicht getrennt, indem man die erstere mit Hülfe einer feinen Pipette vorsichtig aufsaugt.“ Nach Wiederholung der Operation besitzt die ausgeschüttelte wässerige Flüssigkeit keine Spur der hämolytischen Wirksamkeit mehr, bleibt aber im Tierversuch unverändert giftig.

Die mir überlassene 1 proz. Lösung war sehr giftig, wie aus folgender Zusammenstellung hervorgeht. Bei subkutaner Injektion wurde getötet:

1) Berliner klin. Wochenschr. 1903. No. 42—43.

ein Kilo Kaninchen durch 20 mg in 15 Minuten
„ „ „ „ 7 „ „ 30 „
„ „ „ „ 3 „ „ 62 „
„ „ „ „ 2 „ „ 50 „
„ „ „ „ 0,5 „ bleibt leben, zeigt aber Gewichtsabnahme,

eine Maus durch 0,1 mg in 1 Stunde
„ „ „ 0,08 „ „ 1 „
„ „ „ 0,05 „ „ 1 „
„ „ „ 0,02 „ „ 2 Stunden
„ „ „ 0,01 „ „ 6 „
„ „ „ 0,005 „ „ 4—5 Tagen.

Ein Frosch (Temporaria) ist in 3 Minuten völlig gelähmt bei Injektion von 10 mg in den Brustlymphsack, in 30 Minuten bei 1 mg, in 5/4 Stunde bei 0,25 mg.

Die Haltbarkeit des Giftes ist sehr groß. Lösungen, die mit geringem Chloroformzusatz Monate lang im Eisschrank und in der Dunkelheit aufbewahrt waren, waren unverändert giftig, desgleichen sogar Lösungen, die bei Tageslicht einige Wochen bei Brütschranktemperatur gehalten waren.

Das Gift beeinflußt Zirkulation und Atmung ganz in der Art, wie es für das ungereinigte Kobragift bekannt ist. Der Blutdruck sinkt erst, wenn die Atmung zum Stillstand kommt, das Herz ist das Ultimum moriens. Bei künstlicher Atmung läßt sich der Tod stundenlang herausschieben.

Das Präparat wirkt in ausgesprochener Weise, wie es auch schon für das rohe Kobragift bekannt ist, auf die Nervenendigungen. Am Frosch läßt sich das sehr gut demonstrieren, wenn man, wie es bei derartigen Versuchen üblich ist, die Arteria iliaca der einen Seite unterbindet und das Tier dann vom Brustlymphsack aus vergiftet. Man erhält dann bei richtig gewählter Giftdosis nur an der Extremität mit unterbundener Arterie bei elektrischer Reizung vom Rückenmark oder vom Ischiadikus aus Zuckungen, an der anderen Extremität nicht, während die Muskeln beiderseits erregbar sind.

Spritzt man das Gift in eine Vene, so wirkt es schneller als bei subkutaner Einverleibung. Es war daher kaum anzunehmen, daß das Gift auf dem Nervenwege zu seinem Angriffspunkt gelangt. Auch die schon erwähnten Froschversuche machten das unwahrscheinlich. Dementsprechend war auch beim Kaninchen die direkte Einspritzung in den Ischiadikus mindestens nicht wirksamer als subkutane und viel unwirksamer als intravenöse Injektion; Kaninchen, denen das Rückenmark völlig durchtrennt war, erlagen einer subkutanen Injektion in ein Hinterbein ebenso schnell als die Kontrolltiere. Unsere Versuche können nicht für die Diskussion der von H. Meyer und Ransom[1]) ausgesprochenen Vermutung verwertet werden, daß kolloide Substanzen im allgemeinen auf dem Nervenwege in die Zentralorgane

1) Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmak. Bd. 49. 1903.

gelangen. Denn zum Teil ist die Nervenwirkung des Schlangengiftes ja sicherlich eine periphere.

Das Kobragift hat also, wie ich lediglich bestätigen konnte, eine dem Kurare ähnliche Wirkung auf die Nervenendigungen. Bekanntlich kommt eine Kurarewirkung zahlreichen quaternären Basen zu, wenn auch nicht allen und nicht immer in gleicher Intensität. Ferner wirken auch Stoffe von anderer Konstitution auf die Nervenendigungen. Mir scheint es nun, als ob wir hier eine Fragestellung vor uns haben, die für die Zukunft der Toxinforschung von Bedeutung werden könnte. Ich möchte mir erlauben, meinen Gedankengang etwas näher zu entwickeln.

Bekanntlich hat Ehrlich immer wieder darauf hingewiesen, wieviel Schwierigkeiten noch zu überwinden wären, ehe wir in das Problem der Toxinwirkung auf dem Wege chemischer Konstitutionsforschung werden eindringen können. Seine biologische und physikalisch-chemische Methodik ist ja von Anfang an der planmäßige Ausdruck der dadurch gegebenen Sachlage. Jedoch wird man natürlich daneben nie das Ziel der Erkenntnis der chemischen Konstitution aus dem Auge verlieren, und auch hier wieder war es Ehrlich, in dessen Institut Kyes[1]) und Sachs die Rolle des Lezithins als Komplement bei der Hämolysinwirkung aufklärten.

Die Pharmakologie darf aber hoffen, vielleicht noch auf einem anderen Wege dem Ziel näher zu kommen. Als schematisches Beispiel möchte ich die Kurarewirkung quaternärer Basen heranziehen, wenn ich auch durchaus, wie oben auseinandergesetzt, mir bewußt bin, daß hier nur ein Schema und keine wirkliche Beziehung vorliegt. Wenn es uns bei pharmakologisch bekannten Giften gelingt, eine bestimmte physiologische Funktionsbeeinflussung auf eine ganz bestimmte Atomgruppierung innerhalb der giftigen Moleküle zurückzuführen, so könnte es möglich werden, auch in Toxinmolekülen, bei denen eine chemische Analyse im engeren Sinne vorläufig ausgeschlossen ist, das Vorhandensein charakteristischer, chemischer Atomgruppierungen zu erschließen. Eine derartige physiologische Prüfung könnte ähnliche Rückschlüsse gestatten, wie etwa eine Farbenreaktion.

Zunächst habe ich geprüft, ob die Nervenendwirkung des reinen Kobragiftes durch das Calmettesche Antitoxin, also durch das Serum von Tieren aufgehoben wird, die gegen Kobragift immunisiert sind. Würde das der Fall sein, so wäre damit gezeigt, daß die kurareartige Wirkung einem eigentlichen Toxin zukommt; wir könnten uns dann Atomgruppen, wie die quaternärer Basen als chemische Grundlage toxophorer Toxinmolekülgruppen vorstellen. Auf meine Bitte überließ mir Herr Geheimrat Ehrlich Calmettesches Schlangenheilserum. Wie ich mich aber schnell überzeugen konnte, war dasselbe gegenüber dem vom Hämolysin getrennten Kobragift völlig wirkungslos. Dagegen konnte ich feststellen, daß das Roh-Kobragift, aus dem das Nervengift isoliert war, auch in seiner Nervenendwirkung vom

1) Berliner klin. Wochenschr. 1902.

Schlangenserum neutralisiert wurde. Das ließ sich z. B. sehr schön am isolierten Nerv-Muskelpräparat demonstrieren.

In irgend einer Beziehung mußte also bei der Isolierung das Neurotoxin eine Modifikation erfahren haben, der es verlohnt, auf experimentellem Wege näher zu treten. Es war von vornherein recht wahrscheinlich, daß es sich noch immer um ein Toxin in dem Sinne handeln dürfte, daß eine Immunisierung möglich wäre und auch ein Antikörper gebildet würde. Meine Versuche ergaben zunächst, daß es, wenn auch nur mit großer Vorsicht, gelingt, gegen das isolierte Neurotoxin Kaninchen zu immunisieren. Als Beispiel gebe ich ein Versuchsprotokoll:

Kaninchen wiegt am 4. 12. 2270 g, erhält 0,2 ccm einer (1 ‰) Neurotoxinlösung = 0,2 mg.

5. 12. 2377
6. 12. 2250
7. 12. 2290 0,4 mg
8. 12. 2250
9. 12. 2290 0,5 mg
10. 12. 2080
11. 12. 2240
12. 12. 2325
13. 12. 2325
14. 12. 2280
15. 12. 2250
17. 12. 2275
21. 12. 2225
24. 12. 2230
27. 12. 2270
31. 12. 2290
5. 1. 2130
9. 1. 2160 0,5 mg
11. 1. 2030
12. 1. 2050
13. 1. 2070
14. 1. 2050
15. 1. 2090
16. 1. 2060 etwas Blut entnommen, das Serum ganz wirkungslos.
18. 1. 2005
19. 1. 2010
20. 1. 2070
21. 1. 2010
22. 1. 2030 0,6 mg
23. 1. 1990
24. 1. 2015
25. 1. 1970

26. 1. 2035
27. 1. 1985
28. 1. 1970
29. 1. 2030
30. 1. 2035
31. 1. 2005
1. 2. 1915
2. 2. 1945
3. 2, 1915
4. 2. 1960
5. 2. 1935
6. 2. 1930
7. 2. 1950
8. 2. 1890
9. 2. 1870
10. 2. 1900
11. 2. 1950
12. 2. 1900
13. 2. 1907
14. 2. 1910
15. 2. 1915
16. 2. 1940
17. 2. 1905
18. 2. 1915
19. 2. 1970 0,6 mg
20. 2. 1950
21. 2. 1850
22. 2. 1835
23. 2. 1890
24. 2. 1945
25. 2. 1905
26. 2. 2055
27. 2. 1940
28. 2. 1900
29. 2. 1955 0,7 mg

1. 3. 2050
2. 3. 1990
3. 3. 1960
4. 3. 1915
5. 3. 2040 0,8 mg
6. 3. 1925
7. 3. 1980
8. 3. 2040 1,0 mg
9. 3. 1990
10. 3. 2040 1,2 mg
11. 3. 1870
12. 3. 1990
13. 3. 2000
14. 3. 2060
15. 3. 2130 1,5 mg
16. 3. 2080
17. 3. 2070
18. 3. 2015
19. 3. 2130 2,0 mg
20. 3. 2010
21. 3. 2035
22. 3. 2063
23. 3. 2065
24. 3. 2125 3,0 mg
25. 3. 2080
26. 3. 2050
27. 3. 2080
28. 3. 2045
29. 3. 2075 4,0 mg
31. 3. 2045
4. 4. 2115
6. 4. 2150
8. 4. 2101 5 mg
9. 4. 2090 6 mg
10. 4. 2030

11. 4. 2000	26. 4. 2000	14. 5. 1980
12. 4. 2000	27. 4. 2160 10 mg	16. 5. 2060 etwas Blut entnommen.
13. 4. 2010	28. 4. 1910	
14. 4. 1860	29. 4. 2045	19. 5. 2070 18 mg
15. 4. 1908	30. 4. 2090	20. 5. 1940
16. 4. 1950	1. 5. 2015	21. 5. 1955
17. 4. 2000	2. 5. 2110	26. 5. 1970
18. 4. 2025	3. 5. 2140 12 mg	30. 5. 2080 20 mg
19. 4. 2115 ca. 8 mg	4. 5. 1920	31. 5. 1895
20. 4. 2010	5. 5. 2126	1. 6. 1825
21. 4. 2030	6. 5. 2050	2. 6. 1950
22. 4. 2040	7. 5. 2085	3. 6. 1950
23. 4. 2075	9. 5. 2120 15 mg	5. 6. 1800 das Tier wird verblutet.
24. 4. 2030	10. 5. 1970	
25. 4. 2055	13. 5. 2035	

Das Serum von Tieren, die auf solche Weise gegen das Neurotoxin immunisiert waren, wurde auf seine antitoxische Wirkung geprüft. Die Versuche, welche ich im folgenden wiedergebe, wurden mit dem Serum des Tieres angestellt, dessen Immunisierung eben ausführlich geschildert worden ist. (Vergl. die Tabellen S. 204.)

Während also das Serum der mit Rohgift immunisierten Tiere nur gegen Rohgift schützt und nicht gegen das gereinigte Gift, schützt das Serum der gegen das isolierte Nervengift immunisierten Tiere sowohl gegen Rohgift wie gegen Reingift. Ob die Wirkung quantitativ ganz die gleiche ist, soll nicht entschieden werden. Auch bleibt es noch eine offene Frage, ob das Antineurotoxin auch der hämolytischen Wirkung des Kobragiftes entgegenwirkt. Interessant ist vor allem die Tatsache, daß wir hier zwei in ihrer Wirkung gegen das Neurotoxin gerichtete Antitoxine vor uns haben, die doch irgendwie verschieden sein müssen, da das eine Antitoxin mehr vermag, als das andere. Entsprechendes hat neuerdings Kyes[1]) aus Ehrlichs Institut für die Antihämolysine des Kobragiftes berichtet. Auch für den von mir geprüften Fall teile ich die Ansicht von Kyes, daß wir in den einzelnen Antikörpern dieselbe haptophore Gruppe annehmen müssen. Die tatsächlich vorhandene, verschiedene Reaktionsfähigkeit kann man wohl am einfachsten sich schematisch formulieren, wenn man sie von dem wechselnden Vorhandensein von Nebengruppen abhängig sein lässt. Ich bilde mir hier für das Antineurotoxin eine analoge Vorstellung, wie ich sie seiner Zeit für die verschiedenen Rizinkomponenten[2]) erörtert habe. Dieselbe Vorstellung ist auch unausgesprochen enthalten in meinen Darlegungen über die Rizinrezeptoren. Ich habe mich seiner Zeit vorläufig für eine Identität der Agglutinin- und der Toxinrezeptoren ausgesprochen, obwohl die Blutkörperchen viel intensiver Agglutinin als Toxin binden. Auch hier können wir annehmen, daß die Rezeptoren gleiche haptophore Gruppen besitzen, ihre Reaktionsfähigkeit aber durch Nebengruppen beeinflußt wird.

1) Berliner klin. Wochenschr. 1904. No. 19.
2) Hofmeisters Beitr. Bd. I u. II. 1901 u. 1902.

Versuch mit dem am 16. 5. entnommenen Serum.

Maus No.	Neurotoxinmenge mg	Antitoxinmenge ccm	Wirkung
1	0,02	0	
2	0,02	0	
3	0,02	0,01	† in einigen
4	0,02	0,01	Stunden.
5	0.02	0,02	
6	0,02	0,02	
7	0,02	0,03	Bleiben
8	0,02	0,03	leben.

Versuch mit dem Serum vom 5. 6.

Maus No.	Neurotoxinmenge mg	Antitoxinmenge ccm	Wirkung
1	0,01	0	
2	0,01	0	
3	0,01	0	† in 1 Stunde.
4	0,02	0,02	
5	0,02	0,02	
6	0,02	0,02	
7	0,02	0,04	† zwischen
8	0,02	0,04	2 und
9	0,02	0,04	6 Stunden.
10	0,02	0,06	† zwisch. 4 u.
11	0,02	0,06	12 Stunden.
12	0,02	0,06	Bleibt leben.
13	0,02	0,08	† in 36 Stund.
14	0,02	0,08	† in 40 Stund.
15	0,02	0,1	
16	0,02	0,1	Bleiben leben.
17	0,02	0,1	

Versuch mit dem Serum vom 5. 6.

Maus No.	**Roh**-Kobragift mg	Antitoxinmenge ccm	Wirkung
1	0,02	0	
2	0,02	0	† in einigen
3	0,02	0	Stunden
4	0,02	0	(2—4).
5	0,02	0	
6	0,02	0,2	† in ca. 12 St.
7	0,02	0,2	Bleibt leben.
8	0,02	0,2	„ „
9	0,02	0,2	† in 48 Stund.
10	0,02	0,2	Bleibt leben.
11	0,02	0,2	„ „
12	0,02	0,1	† in 4 Stund.
13	0,02	0,1	† in 24 Stund.
14	0,02	0,1	Bleibt leben.

XVIII.

Euporphin als Expektorans.

(Aus der Königl. Univ.-Poliklinik für Lungenleidende zu Berlin.)

Von

Siegfried Kaminer,

Berlin.

Pschorr hat nachgewiesen, daß bei der Darstellung des Apomorphins nicht lediglich eine Abspaltung eines Moleküls Wasser aus Morphin eintritt, sondern daß der Atomkomplex des Morphins gleichzeitig mit der Wasserabspaltung eine tief greifende Umwandlung erfährt. Dieselbe läßt sich nach Pschorr unter Zugrundelegung der wahrscheinlichen Formel für Morphin folgendermaßen veranschaulichen:

CH_3 H_2 N CH_2—H_2O H HO CH_2 —H O H —H H H OH → CH_3 H_2 N CH_2 HO CH_2 OH

Es hat demnach außer der Abspaltung eines Moleküls Wasser eine Aufrichtung des ätherartig gebundenen, indifferenten Sauerstoffs stattgefunden, und es ist dabei aus dem Morphin eine Verbindung entstanden, welche zwei Phenolhydroxyle, dagegen keinen indifferenten Sauerstoff enthält. Dem Konstitutionsnachweis von Pschorr und seinen Mitarbeitern[1]) entsprechend, liefert das Apomorphin eine Dibenzoylverbindung, ferner einen Dimethyläther, wobei in beiden Fällen die Benzoyl- und Methylgruppen an Sauerstoff gebunden sind.

Morphin und Apomorphin bilden demnach wesentliche Unterschiede in der Konstitution und durch diese Konstitutionsverschiedenheit

---

1) R. Pschorr, B. Jaeckel und H. Fecht, Ueber die Konstitution des Apomorphins. Ber. d. Deutsch. chem. Gesellschaft. 35, 14377. (1902.)

finden auch die verschiedenen physiologischen Wirkungen eine Erklärung.

Bergell und Pschorr[1]) haben darauf hingewiesen, daß die spezifische Brechwirkung des Apomorphins auf das Vorhandensein der beiden Phenolhydroxyle zurückzuführen ist.

Wenn man durch Veresterung oder Aetherifizierung beide Phenolhydroxylgruppen in ihrer Reaktionsfähigkeit ausschaltet, so ist das Derivat, wie Bergell und Pschorr ergründet haben, frei von emetischer Wirkung. Sie untersuchten Methyl-Benzoylapomorphin, Dibenzoylapomorphin und Dimethylapomorphin: unter den halbseitig veresterten Verbindungen fanden sie im Tierversuch bei größeren Dosen noch Andeutung einer Wirkung. So rief das Monomethylapomorphin noch Erscheinungen von Nausea hervor, die sich bis zu Brechbewegungen steigerten.

Diese Versuche erweisen nach Pschorr und Bergell zunächst nur, daß das Apomorphin an seinen beiden Phenolhydroxylen eine Veränderung nicht erfahren darf, ohne daß die spezifische Wirkung des Alkaloids in Wegfall kommt. Aber da für die Wirkung des Apomorphins nicht nur die sauren Gruppen, sondern auch der basische Teil inbetracht kommen muß, so haben Bergell und Pschorr die Untersuchungen auch auf die Derivate ausgedehnt, welche nur im Stickstoff eine Veränderung erfahren haben. Ihnen kamen als geeignetste hierfür inbetracht die Salze der dem Apomorphin entsprechenden quarternären Basen. Alle diese Derivate, wie Apomorphinchlormethylat, Apomorphinbrommethylat, Apomorphinjodmethylat, Apomorphinmethylnitrat, Apomorphinmethylsulfat erscheinen im Tierversuch als ausgesprochene Brechmittel.

Da somit eine Veränderung am Stickstoff keine Beeinträchtigung der emetischen Wirkung hervorruft, so versuchten sie, ob durch die Ueberführung in die quarternäre Verbindung Substanzen resultieren, die der tertiären Base pharmakologisch vorzuziehen sei. Die quarternären Produkte haben vor der tertiären Base den Vorzug, in Wasser ausserordentlich leicht löslich zu sein und fast immer eine erhöhte Haltbarkeit zu besitzen. Bezüglich des Fehlens von Nebenerscheinungen und an Haltbarkeit übertraf jedoch das Brommethylat alle Salze der Apomorphiniumbase selbst.

Bergell und Pschorr haben die neue Verbindung Euporphin genannt und Max Michaelis[2]) und mich um eine Prüfung des neuen Mittels in der Therapie gebeten.

Michaelis hat das Mittel bei akuten und chronischen Bronchitiden, bei Asthma bronchiale und bei Tuberculosis pulmonum angewendet. Die Zahl der von ihm mit Euporphin behandelten Fälle betrug 31. Er verordnete das Euporphin entweder in Wasserlösung oder als Pastillen, die im Wasser außerordentlich leicht löslich sind. Die Dosis betrug 0,01—0,04 g. Diese Erfahrungen haben ihm gezeigt, daß das Medikament von den Patienten gut vertragen wird;

1) Therapie der Gegenwart. Juni 1904.
2) Dasselbe.

schädliche Wirkungen waren im allgemeinen wenig zu konstatieren; nur bei einigen Patienten traten, ähnlich wie beim Apomorphin, Brechneigungen ein. Michaelis sagt, daß die Zahl der von ihm beobachteten Fälle in keiner Weise groß genug sei, um ein abschließendes Urteil über das neue Mittel zu fällen. Er hat aber persönlich den Eindruck gewonnen, daß das Euporphin besonders in kleinen Dosen in Fällen von akuter oder chronischer Bronchitis, von Asthma oder Pneumonie und bei Tuberkulose 1. und 2. Grades mehr als das Apomorphin indiziert erscheint, weil der Brechreiz ein geringer ist, und weil Schädigungen für das Herz bei den Patienten nicht bemerkt werden.

Gleichzeitig mit Michaelis habe ich das Medikament in der Kgl. Poliklinik für Lungenleidende zu Berlin an 42 Patienten erprobt. Ich habe dasselbe bei Lungentuberkulose verschiedener Stadien, bei akuter und chronischer Bronchitis, bei Bronchiektasien und bei Herzfehlern mit Lungenstauungserscheinungen angewendet. Die Verordnung geschah entweder in Solutionen nach dem Rezept

Euporphini . . . . . . 0,05—0,1
Aquae dest. 180,0
Syrup ad. 200,0

oder in Pastillenform (à 0,005 Euporphin) mit einem leichten Zusatz von Morphium. Ich habe die Pastillenform mit Morphiumzusatz doch nur in den ersten Fällen angewendet, weil es mir ja besonders darauf ankam, die reine Euporphinwirkung zu erproben. Die Erfahrungen bei der Tuberkulose der Lunge sind im allgemeinen nicht derart, daß die Hoffnung auf eine weit ausgebreitete Therapie mit diesem Mittel irgendwie berechtigt erscheinen könnte. Die Indikation für Expektorantien bei der Tuberkulose der Lunge ist ja, der Natur des Leidens entsprechend, nur in außerordentlich wenigen Fällen gegeben, und demnach ist ja auch die Anwendung des Apomorphins als symptomatisches Mittel bei Tuberkulose eine äußerst beschränkte. Die Neigung zu Husten wird durch das Euporphin verstärkt, und wenn auch die Expektoration leichter von statten geht, das Sekret dünnflüssiger ist, so fühlen sich die Tuberkulösen, die ja an und für sich schon in einer großen Anzahl von Fällen von Hustenreiz geplagt werden, durch die Verordnung eines Expektorans von der Art des Euporphins in ihrem subjektiven Wohlbefinden stark beeinträchtigt.

Ich sage nach der Art des Euporphins, weil man ja nach dem Vorgange von B. Fränkel mit Recht drei Gruppen von Expektorantien unterscheiden muß: 1. die sekretionsanregenden und sekretionsbefördernden, 2. diejenigen, die durch Reizwirkung auf die Schleimhaut des Schlundes, der Epiglottis und des Kehlkopfes reflektorisch Husten auslösen, 3. diejenigen, die eigentlich den Exzitantien angehören und die, infolge anregender Wirkung auf Nervensystem und Muskulatur indirekt die Expektoration erleichtern. Zu der ersten Gruppe gehört, wie das Apomorphin, auch das Euporphin.

Aber auch das objektive Befinden kann durch die Darreichung des Euporphins beeinträchtigt werden, wie ich in einem Falle mich

zu überzeugen leider Gelegenheit hatte; kurze Zeit nach Verabreichung des Medikamentes trat eine Hämoptoe auf. Und wenn ich auch nicht unbedingt geneigt bin, die Wirkung post als eine Wirkung propter zu bezeichnen, so lehrt dieser Fall, daß man mit der Verordnung von stark wirkenden Expektorantien, nicht nur des Euporphins bei Tuberkulösen vorsichtig sein muß, besonders wenn Verdacht vorhanden ist, daß die Patienten zu Blutungen neigen.

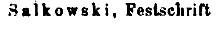
War somit der Erfolg des Euporphins bei Tuberkulose der Lunge nicht wesentlich, so übertraf die Wirkung des Euporphins bei chronischen Bronchitiden die des Apomorphins bedeutend. Mir standen besonders viele Fälle von Bronchitis zur Verfügung, die sich auf Grund lange bestehenden Emphysems gebildet hatten, und ich habe bei einem großen Teil dieser Patienten Euporphin und Apomorphin abwechselnd angewendet. Die subjektiven, nachteiligen Erscheinungen, die bei der Wirkung des Apomorphins, wenn auch nicht in allen Fällen, so doch in einigen, die zur Beobachtung kamen, bemerkt wurden, haben beim Euporphin vollkommen gefehlt. Die Patienten lobten alle die expektorierende Wirkung des neuen Mittels, und einige von ihnen, die den Arzneischatz der Pharmakopoe fast ganz durchprobiert hatten, erklärten, daß ihr Wohlbefinden noch niemals ein so gutes gewesen ist, wie nach der Anwendung des Euporphins. Eine suggestive Wirkung erscheint mir deshalb ausgeschlossen, weil ich die Patienten über die Neuheit des Mittels stets im Unklaren ließ, und weil einige von ihnen garnicht wußten, daß sie anstatt des lange gebrauchten Apomorphins jetzt Euporphin erhielten. Auch der Erfolg der Anwendung bei Herzfehlern mit Stauungskatarrhen in der Lunge war ein sehr befriedigender. Die Expektoration war glatt, stürmische Erscheinungen von Seiten des Herzens nicht zu verzeichnen; die Funktion des Herzens besserte sich häufig deswegen, weil die behinderte Expektoration als herzerregendes Agens wesentlich behoben wurde. Auch in einem Falle von Asthma bronchiale habe ich das Medikament angewendet mit relativ guter Wirkung insofern, als der bestehende starke Katarrh der Bronchien vermindert wurde.

Guten Erfolg habe ich ebenfalls in einem Falle von Bronchiektasie gesehen, der eine außerordentlich starke Expektoration hatte, die sich im Verlaufe des ganzen Tages äußerte. Durch die Anwendung des Euporphins wurde die Expektoration auf eine kurze Zeitspanne beschränkt, sodaß der durch den übelriechenden Auswurf stark beeinträchtigte Patient größere Zeitspannen als sonst Ruhe hatte.

Nach diesen Erfahrungen an dem großen Material der Königl. Poliklinik für Lungenleidende zu Berlin möchte ich behaupten, daß die Indikation für die Anwendung des Euporphins gewissermaßen deshalb eine beschränkte ist, wie ja im allgemeinen die Anwendung von Expektorantien nicht allzuhäufig indiziert erscheint. Das Euporphin ist dem Apomorphin in vielen Fällen vorzuziehen, weil, wie ja dies schon nach dem Tierversuch zu erwarten war, eine schlechte Wirkung auf das Herz nach den Erfahrungen von Michaelis und mir nicht zu befürchten ist. Auch andere üble Nebenwirkungen habe ich zu

beobachten nicht Gelegenheit gehabt, möchte jedoch nicht verschweigen, daß ein Patient nach Einnahme der Pastillen über leichtes Magendrücken klagte.

Demnach ist das Apomorphin durch das Euporphin meiner Meinung nach in einer großen Reihe von Fällen deswegen zu ersetzen, weil es ja durch den Mangel an Nebenwirkungen außerordentlich lange Zeit gebraucht werden kann. Eine Indikation für die Anwendung von Expektorantien ist ja sehr häufig, wie beim Emphysem, bei Krankheiten besonders gegeben, die einen monate- oder jahrelangen Gebrauch erfordern. Derartige Fälle erscheinen mir auch in erster Linie geeignet, die Leistungsfähigkeit eines Expektorans zu erproben.



XIX.

Ein Beitrag zur Zuckertitrierung mit ammoniakalischer Kupferlösung nach Pavy.

Aus dem med.-chem. Institut der Universität zu Tokio.

Von

Muneo Kumagawa und **Kenzō Sutō.**

Bei der Fehlingschen Titrierungsmethode des Zuckers wird die Beurteilung der Endreaktion durch das sich ausscheidende Kupferoxydul erschwert. Dieser Uebelstand tritt besonders bei der Zuckertitrierung im Harn in erhöhtem Maße zu Tage. Bei Harnen mit geringem Zuckergehalt, in welchen eine stärkere Verdünnung mit Wasser nicht gestattet ist, wird das ausgeschiedene Oxydulhydrat in der Regel in eine gelbe, emulsionsartige Suspension verwandelt und die Beurteilung der Endreaktion wird ganz unmöglich. Außerdem wird ein Teil des ausgeschiedenen Oxyduls durch das von dem Harnstoff abgespaltene Ammoniak aufgelöst und leicht reoxydiert. Diese Uebelstände entfallen bei der Titriermethode mit ammoniakalischer Kupferlösung nach Pavy ganz, wonach die Reduktion unter Luftabschluß vorgenommen und das sich ausscheidende Oxydul durch Ammoniak zu einer farblosen Flüssigkeit aufgelöst wird. Die Endreaktion wird demnach hier durch die vollständige Entfärbung der Kupferlösung angezeigt.

Neuerdings hebt Otto Cohnheim an verschiedenen Stellen seiner Abhandlungen[1]) wiederholt hervor, daß die Methode der Zuckertitrierung nach Pavy sehr bequem ist und bei sorgfältiger Ausführung und genügender Uebung sehr genaue Resultate gibt.

Wir haben auch seit mehreren Jahren die Pavysche Methode vor der Fehlingschen vorgezogen. Im Laufe der Zeit haben wir indessen die Pavyschen Angaben in einigen Punkten wesentlich modifiziert, deren Beschreibung wir für nicht überflüssig halten.

Die Richtigkeit der Pavyschen Methode setzt völlige Abwesenheit atmosphärischer Luft im Titrierkolben voraus. Tritt die Luft bei der Titration in den Kolken zurück, so wird hierdurch eine Möglich-

---

1) Otto Cohnheim, Ztschr. f. Biologie. Bd. 36. S. 129. Ztschr. für physiol. Chemie. Bd. 33, S. 25 u. Bd. 39, S. 340.

keit gegeben, daß das im Ammoniak aufgelöste Kupferoxydul leicht reoxydiert und somit ein Fehler erzeugt wird. Pavy sucht das Zurücktreten der Luft in den Kolben dadurch zu verhindern, daß die vor der Titration aufgekochte ammoniakalische Kupferlösung, nachdem sie die Luft im Kolben verdrängt hat, auch während der Titration beständig im Sieden erhalten bleibt. Allein, wenn man die Kupferlösung beständig etwas stärker erhitzt, so entweicht das Ammoniak zu schnell und das Oxydul scheidet sich aus, ehe die Endreaktion erreicht worden ist, in welchem Falle natürlich die Probe verlustig geht. Titriert man mit ganz kleiner Flamme, was aus dem eben gesagten Grunde durchaus notwendig ist, so tritt beim Hineinträufeln der Zuckerlösung etwas Luft in den Kolben zurück, weil die Dampftension in demselben im Momente der Titration durch Abkühlung plötzlich abnimmt. Dies ist ganz regelmäßig der Fall, wenn die Zuckerlösung in etwas schnellerem Tempo aus der Bürette herunterfällt, was manchmal ganz unvermeidlich ist. Dies kann man sehr einfach dadurch erzeugen, daß man das Abflußrohr für Dämpfe mit einem U-Rohr in Verbindung setzt, dessen Boden mit etwas Wasser verschlossen ist. Läßt man nun Zuckerlösung in etwas schnellerem Tempo in den Kolben fließen, so treten die Luftblasen jedesmal durch das Wasser nach dem Kolben hin zurück. Demnach ist es klar, daß bei der Titration nach Pavy eine Möglichkeit der Reoxydation nicht ganz ausgeschlossen ist. Ob jedoch dieselbe tatsächlich zustande kommt, muß weiter unten entschieden werden.

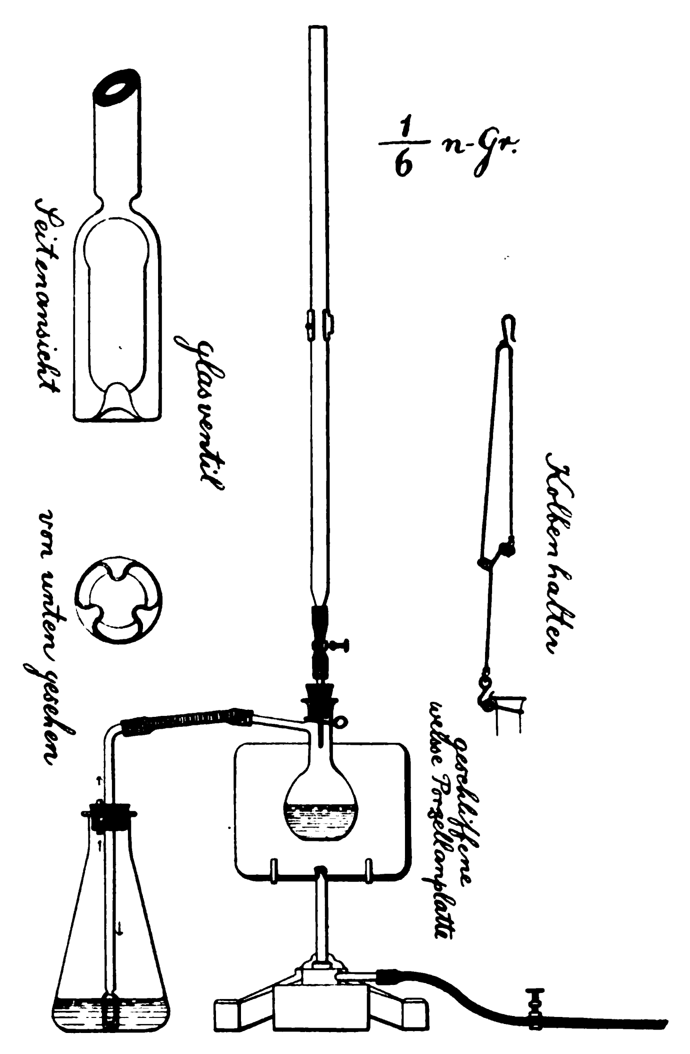
Um das Entweichen der Ammoniakdämpfe in das Freie zu verhüten, hat Pavy zuerst[1]) ein U-Rohr mit Bimsteinstückchen, die mit Wasser oder verdünnter Schwefelsäure befeuchtet sind, mit dem Abzugsrohr für Dämpfe in Verbindung gebracht. Der Zweck wird jedoch hierdurch nur ungenügend erreicht. Später[2]) hat Pavy das U-Rohr ganz weggelassen und ließ den Ammoniakdampf frei in die Luft austreten, was nicht angenehm ist.

Diese beiden Uebelstände, welche der ursprünglichen Pavyschen Methode anhaften, entfallen bei unserem modifizierten Verfahren ganz.

Wie aus der beistehenden Zeichnung leicht ersichtlich, nehmen wir zum Auffangen des Ammoniakdampfes eine etwa 5—600 ccm fassende Erlenmeyersche Flasche. Dieselbe wird mit ca. 50 ccm roher konzentrierter Schwefelsäure, 100 ccm Wasser und 1—2 ccm Kupfersulfatlösung (10 %) beschickt. Diese Menge Säure reicht für etwa 30 Einzelbestimmungen aus. Das zugesetzte Kupfersulfat gibt den Punkt der Ueberneutralisation durch den bekannten Farbenumschlag sofort kund. In die Schwefelsäure taucht das mit einem Glasventil versehene erweiterte Ende eines dickwandigen, oben gebogenen Glasrohres von möglichst engem Kaliber ein, welches mit dem Gasleitungsrohr durch einen dickwandigen Gummischlauch in Verbindung steht. Das Glasventil öffnet den Weg nur in der Richtung

1) Ztschr. f. analyt. Chemie. Bd. 19. S. 98.
2) Pavy, Die Physiologie der Kohlehydrate. 1895. S. 76.





vom Reduktionskolben nach der Schwefelsäureflasche. Hierdurch kann weder Luft noch Flüssigkeit in den Kolben zurücktreten. Unmittelbar vor der Titration wird die Luft im Kolben durch Aufkochen der ammoniakalischen Kupferlösung entfernt, was durch vollständiges Verschwinden der Gasblasen in der Schwefelsäure leicht zu erkennen ist[1]). Bei der nun folgenden Titration ist die Möglichkeit eines Zu-

1) Davon, daß der Kolbeninhalt durch einmaliges tüchtiges Aufkochen der ammoniakalischen Kupferlösung vollständig luftfrei wird, kann man sich einfach dadurch überzeugen, daß man in die Mündung des Kölbchens einen passenden Gummipfropf bis zur Ansatzstelle des Abflußrohres fest hineinschiebt und ein mit Abflußrohr in Verbindung gesetztes enges Glasrohr in eine etwas größere Menge kochenden Wassers hineinlegt. Wird nun die ammoniakalische Kupferlösung im Kolben einmal aufgekocht und dann wieder abgekühlt, so wird das Kölbchen vollkommen mit Wasser aufgefüllt.

rücktretens der Luft in den Kolben vollständig beseitigt. Trotzdem ist eine Möglichkeit geringer Reoxydation noch dadurch gegeben, daß der in der Titrationsflüssigkeit (Zuckerlösung) selber absorbierte Sauerstoff zur Wirkung kommen könnte.

Im folgenden führen wir eine theoretische Berechnung für angenähert die Menge Sauerstoff an, welche mit der Titrationsflüssigkeit in den Kolben gelangen kann.

Es sei:

Absorptionskoeffizient von Luft in Wasser bei 10° C = 0,01953 (nach Bunsen).

Das Mengenverhältnis von N und O der in Wasser absorbierten Luft = 66 (N) : 34 O) (L. Landois).

Dichtigkeit des Sauerstoffs bei 760 mm Barometerstand und 10° C. 1,0 cc = 0,001362 g (nach Vanino).

Ein Molekül wasserfreier Traubenzucker reduziert nach Pavy 6 Moleküle krystallisiertes Kupfersulfat demnach

180,096 : 1498,44 g
Glukose Kupfersulfat.

Nimmt man ferner an, daß der Absorptionskoeffizient von Luft in verdünnter Zuckerlösung von 1—2‰ gleich demjenigen im reinen Wasser sei, so beträgt das Gewicht des Sauerstoffs in 10 ccm Zuckerlösung rund 0,00009 g, wenn dieselbe bei 10° mit Luft gesättigt ist. Käme diese Menge Sauerstoff für die Reoxydation zur vollen Geltung, so entspricht die oxydierende Kraft des hierdurch entstandenen Kupferoxydes 0,00034 g Traubenzucker = 0,34 ccm einer Traubenzuckerlösung von 1‰. Demnach beträgt diejenige Sauerstoffmenge, welche etwa bei einer Bestimmung mit der Titrationsflüssigkeit in den Reduktionskolben gelangt, einen durchaus nicht zu vernachlässigenden Wert. Dies veranlaßte uns, Versuche mit unserem modifizierten Apparate anzustellen, die bezweckten, zu entscheiden, welchen Unterschied Titrationen einerseits mit einer mit Luft gesättigten und andererseits mit einer gasfreien Zuckerlösung derselben Konzentration ergeben werden, falls sonst alle Bedingungen gleich geblieben sind.

Diese Versuche würden uns gleichsam darüber Aufschluß geben, ob die ammoniakalische Kupferlösung nach Pavy bei der Titration mit unserer Modifikation gleichwertig bleibe. Zu dem Zwecke haben wir eine ammoniakalische Kupferlösung genau nach der Vorschrift von Pavy hereitet. Dieselbe hat folgende Zusammensetzung[1]):

Kristallisiertes Kupfersulfat . . .	4,158 g
Weinsaures Kali-Natron . . .	20,400 „
Aetzkali	20,400 „

Konzentrierte Ammoniaklösung, 300 ccm, spez. Gewicht 0,88.
Destilliertes Wasser zu 1 Liter.
10 ccm dieser Flüssigkeit entsprechen nach Pavy 0,005 g Glukose.

Hierzu nahmen wir mehrmals umkristallisiertes Kupfersulfat,

1) l. c. S. 75.

welches zuletzt noch einmal nach Schmidt[1]) gereinigt wurde. Dasselbe verliert bei 115° C bis zum konstanten Gewichte getrocknet 28,75 % Wasser.

Zur Herstellung der Zuckerlösung haben wir reinen wasserfreien Traubenzucker nach Soxhlet[2]) benutzt. Fein pulverisierte Substanz wurde jedesmal vor Herstellung der Lösung bei 100° C bis zum konstanten Gewicht getrocknet. Hiervon wurde einerseits eine bei 17—22° C mit Luft gesättigte und andererseits eine gasfreie Lösung von 0,1 und 0,2 % bereitet[3]). Herstellung einer gasfreien Zuckerlösung sowie Füllung der Bürette mit ihnen und Titrierung ebenfalls im luftfreien Zustande erfordert eine besondere Vorrichtung, deren Beschreibungen, da viele Zeichnungen nötig sind, hier ganz unterbleiben. Um Mißverständnissen vorzubeugen, schicken wir einige Bemerkungen über die Titration voraus, die wir für besonders wichtig halten. Für eine Probe wird stets 20,0 ccm Kupferlösung genommen, mit 20 ccm Wasser verdünnt und alles in Verbindung gesetzt, und die Kupferlösung mit voller Flamme eines Mikrobrenners einige Sekunden ausgekocht. Die Gasmündung des Mikrobrenners, die sich in einer Entfernung von $1\frac{1}{2}$ cm vom Boden des Kölbchens befindet, muß von vorne mit einer Kappe eines grobmaschigen Drahtnetzes bedeckt sein. Ist die Luft nun völlig herausgetrieben, so wird die Flamme ganz klein (etwa bohnengroß) gemacht. Dabei muß die Flüssigkeit doch fortwährend in schwachem Sieden erhalten werden. Nunmehr wird Zuckerlösung aus der Bürette in einem bestimmten Tempo tropfenweise zugesetzt und dies so lange fortgesetzt, bis die blaue Farbe auf eine Andeutung verschwindet, die jedoch noch deutlich wahrnehmbar ist. Jetzt wird die Bürette geschlossen und etwa 2 Minuten ruhig beobachtet. Alsdann wird 0,05—0,1 ccm hinzugefügt und wieder 2 Minuten beobachtet. Dies wird solange fortgesetzt, bis die Farbe eben vollständig verschwindet. Ist die Endreaktion überschritten, so tritt ganz schwache Gelbfärbung ein. Bei einiger Uebung kann man so einen Mehrzusatz von 0,1 ccm (von 0,1 % Zuckerlösung) an der gelben Andeutung erkennen. Diese Gelbfärbung darf jedoch nicht mit derjenigen verwechselt werden, welche durch eine beginnende Ausscheidung des Kupferoxyduls bedingt wird. Diese Erscheinung kommt jedesmal zum Vorschein, wenn die Flamme unvorsichtig zu groß gemacht wird und Ammoniak zu schnell entweicht. Arbeitet man dagegen wie oben angegeben mit ganz kleiner Flamme, so kann man die Kochdauer einer Probe ohne Befürchtung einer Ausscheidung von Kupferoxydul bis zu 30 Minuten ausdehnen.

Die Resultate, welche Durchschnittszahlen zahlreicher gut übereinstimmender Einzelproben darstellen, sind im folgenden zusammengestellt:

---

1) Schmidt, Pharmazeutische Chemie. 1893. I. S. 913.

2) Die eine Art von Merck, die andere von Kahlbaum bezogen, beide waren vollkommen gleichwertig.

3) Die Zuckerlösung wurde stets nur an demselben Tage hergestellt, an welchem man Titrationen ausführte.

Menge der Kupferlösung	Geschwindigkeit des Zusatzes der Zuckerlösung	Verbrauch der Zuckerlösung bis zur Endreaktion			
		1 ‰		2 ‰	
		mit Luft gesättigt	gasfrei	mit Luft gesättigt	gasfrei
Pavy-Lösung Aq. destil. ad 20 ccm	9,6 ccm in 2—3 Minuten (ca. 120 gtt pr. Min.)	9,81 ccm	9,82 ccm	4,88 ccm (= 9,76 ccm für 1 ‰)	4,83 ccm (= 9,76 ccm für 1 ‰)
desgl.	9,5 ccm in 5—6 Minuten (ca. 60 gtt pr. Min.)	9,66 ccm	9,72 ccm	4,83 ccm (= 9,66 ccm für 1 ‰)	4,83 ccm (= 9,66 ccm für 1 ‰)

Aus diesen Daten sind folgende Fakta zu entnehmen:

1. Die Geschwindigkeit, mit welcher Zuckerlösung in die ausgekochte gasfreie Kupferlösung fließt, übt innerhalb einer gewissen Grenze — näher bestimmt — in einem Tempo von ca. 60—120 gtt. pro Minute keinen merklichen Unterschied auf die reduzierende Kraft der Zuckerlösung aus. Faßt man indes die Zahlen etwas näher ins Auge, so ist eine gewisse Andeutung nicht zu verkennen, daß die Reduktionsenergie der Zuckerlösung mit der Verlangsamung des Titrationstempos, d. h. mit längerem Kochen, etwas wächst.

2. Es hat sich unerwarteterweise herausgestellt, daß man, ob man mit einer mit Luft gesättigten oder mit einer gasfreien Zuckerlösung titriert, dieselben Resultate erhält. Worauf dieser Befund zurückzuführen ist, dürfte nicht leicht zu entscheiden sein. Es sind hier nur zwei Möglichkeiten vorhanden. Entweder ist diejenige Sauerstoffmenge, welche tatsächlich mit der Titrationsflüssigkeit in den Kolben gelangt, entgegen der obigen theoretischen Berechnung so verschwindend klein, daß sie für die Reoxydation keinen Ausschlag gibt. Oder der Sauerstoff gelangt zwar in der berechneten Menge mit der Zuckerlösung in den Kolben hinein, aber er ist nicht imstande, bei der Siedehitze sich mit Kupferoxydul zu vereinigen, indem derselbe durch den Ammoniakdampf sofort verdrängt wird. Welche von beiden Möglichkeiten wahrscheinlicher ist, wird später noch besprochen. Jedenfalls geht hieraus die praktisch wichtige Tatsache hervor, dass man bei der Titration mit Zuckerlösung keine Rücksicht auf ihren Gasgehalt zu nehmen braucht.

3. Alle oben angeführten Zahlen sind Durchschnittszahlen mehrerer gut übereinstimmender Einzelproben. Da sie unter einander sehr wenig differieren, so können wir daraus ohne Bedenken eine Durchschnittszahl (9,72 ccm) berechnen, welche bei weiterer Betrachtung zugrunge gelegt werden darf. Hiernach werden 20 ccm Pavyscher Kupferlösung, welche nach Pavyscher Methode genau 10 ccm einer zehntelprozentigen Traubenzuckerlösung entsprechen, bei unserem Verfahren durch 9,72 ccm gleich starker Zuckerlösung reduziert. Dem-

nach erfordert bei unserer Methode 1 Liter 4,278 g kristallinisches Kupfersulfat anstatt 4,158 g nach Pavy. Wir haben deshalb eine neue Kupferlösung hergestellt, in welcher nur der Kupferwert korrigiert ist, während alle anderen Zusätze genau nach Pavy geblieben sind. 20 ccm dieser neuen Kupferlösung stimmen jetzt bei der Titration mit unserem Apparate mit 10 ccm einer zehntelprozentigen Zuckerlösung in der Tat genau überein.

Es fragt sich nun, worauf der Unterschied von 0,120 g Kupfersulfat pro 1 Liter zwischen der ursprünglichen Pavyschen und unserer Methode zurückzuführen ist. Wie eingangs betont, tritt bei der Titration nach Pavy mehr oder weniger Luft in den Reduktionskolben zurück, und somit ist eine Möglichkeit der Reoxydation gegeben, während dies bei unserem Verfahren ganz beseitigt ist. Je mehr nun Kupferoxydul durch Luftsauerstoff sich zu Oxyd regeneriert, desto mehr Zuckerlösung ist zur Hervorbringung der Endreaktion erforderlich. Demnach erschien es uns allerdings als berechtigt, den Mehrverbrauch der Zuckerlösung nach Pavy auf die Reoxydation durch Luftsauerstoff zurückzuführen. Nachdem indes unsere Titrationsversuche mit einer mit Luft gesättigten Zuckerlösung es sehr wahrscheinlich machten, daß geringe Mengen Luftsauerstoff bei der Titration nicht oxydierend auf Kupferoxydul einwirken, ist die obige Schlußfolgerung nicht als erwiesen anzusehen. Zur Aufklärung jener Differenz haben wir deshalb auch nach einer anderen Möglichkeit gesucht.

Wir haben nach der Harnanalyse von Löbisch[1]) für eine Titration stets 20 ccm Kupferlösung mit gleichem Volum Wasser verdünnt. Durch zahlreiche Versuche haben wir auch dieses Mengenverhältnis als das beste gefunden. Pavy[2]) empfiehlt jedoch in seiner Physiologie der Kohlenhydrate als am besten, 5 oder 10 ccm Kupferlösung mit 20 ccm Wasser zu verdünnen. Da die Angabe in der Harnanalyse von Löbisch nichts anders als das Referat Pavys früherer Publikation sein kann, so geht hieraus hervor, dass Pavy selber früher 20 ccm Kupferlösung mit gleichem Volum Wasser verdünnt hat. Der Grund, warum Pavy später eine so geringere Menge Probeflüssigkeit vorzieht, ist aus seinen eigenen Worten klar zu ersehen: „Man macht die Bestimmungen am besten mit 10 ccm und 5 ccm, da bei diesen Mengen das Ammoniak in keiner Weise unangenehm wird, was der Fall ist, wenn man mit größeren Mengen arbeitet.“ Ferner[3]): „Die 10 oder 5 ccm Probeflüssigkeit werden in die Kochflasche gebracht und ca. 20 ccm destillierten Wassers zugefügt, um bequemer kochen zu können.“

Demnach hielt Pavy die oxydierende Kraft der Kupferlösung für völlig gleichgültig; ebenso, in welchem Mengenverhältnis man dieselbe bei der Titration mit Wasser verdünnt, trotzdem Pavy auf die Konzentration von Kalihydrat großes Gewicht legt. Es war deshalb notwendig, festzustellen, ob verschiedene Verdünnung mit Wasser keinen

1) W. F. Loebisch, Anleitung zur Harnanalyse. III. Aufl. S. 219. 1893.
2) l. c. S. 76.
3) l. c. S. 78.

Einfluß auf ihre oxydierende Eigenschaft hat. Zu diesem Versuche haben wir die ursprüngliche Pavysche Kupferlösung benutzt und eine zweizehntelprozentige frisch bereitete Traubenzuckerlösung in einem Tempo von 90 gtt pro Minute zugesetzt. Bei der Titration haben wir indes, statt nach Pavy 5 ccm Kupferlösung mit 20 ccm Wasser zu verdünnen, 20 ccm mit 80 ccm, und statt 10 ccm mit 20 ccm, ebenfalls 20 ccm mit 40 ccm Wasser verdünnt, weil beim Arbeiten mit einer so geringen Menge Kupferlösung die Endreaktion zu unsicher wird, um eine minimale Differenz scharf zu erkennen. Durchschnittszahlen mehrerer Einzelproben sind in nachstehender Tabelle verzeichnet.

Menge der Kupferlösung	Menge des zugsetzten Wassers	Verbrauch der Zuckerlösung (2 ‰)
20 ccm	0 ccm	4,66 ccm
20 "	20 "	4,86 "
20 "	40 "	5,03 "
20 "	80 "	5,30 "

Hiernach hat sich ganz unerwarteter Weise herausgestellt, daß die Verdünnung der Kupferlösung mit Wasser einen großen Einfluß auf ihre oxydierende Kraft hat. Je stärker man die Kupferlösung mit Wasser verdünnt, um so schwächer wird ihre oxydierende Kraft. Der scheinbare Widerspruch, welcher zwischen dem ursprünglichen Pavyschen und unserem Verfahren im Kupferwert besteht, ist nunmehr ganz ungezwungen darauf zurückzuführen, daß wir die Kupferlösung bei der Titration mit einem gleichem Volum Wasser verdünnt haben, während Pavy mit doppelter oder vierfacher Menge Wasser verdünnt hat. Titriert man Pavysche Kupferlösung in unserem Apparate bei einer Verdünnung von 1 : 2, so bekommt man ebenfalls genau dasselbe Resultat, welches Pavy mit seinem Apparate erhalten hat. Der Unterschied der Titrationsergebnisse, welche bei der Verdünnung von 1 : 2 einerseits und 1:4 andererseits sich ergeben haben, ist ebenfalls sehr eklatant. Daß dieser Unterschied Pavy völlig entging, ist wohl nur darauf zurückzuführen, daß Pavy mit zu geringer Menge Kupferlösung (5 ccm mit 20 ccm verdünnt) titriert hatte. Wir vermochten ebenfalls bei einer so geringen Menge Kupferlösung diesen Unterschied schwerlich festzustellen.

Nachdem nun ganz unerwarteter Weise konstatiert worden war, daß jener Widerspruch hauptsächlich auf der verschiedenen Verdünnung der Kupferlösung bei der Titration beruhte, erscheint uns nunmehr die Annahme berechtigt, daß auch bei der Pavyschen Methode der bei der Titration in den Kolben zurückgetretene Sauerstoff nicht ernstlich auf das Oxydul reoxydierend einwirke. Demnach arbeitet die Pavysche Methode auch korrekt, wenn man nunmehr darauf festhält, seine Kupferlösung bei der Titration stets im Verhältnis von 1 : 2 mit Wasser zu verdünnen. Könnte man demnach unser modi-

fiziertes Verfahren, welches auf die Zurückhaltung atmosphärischer Luft bei der Reduktion großes Gewicht gelegt wurde, als überflüssig ganz verwerfen? Nein! Wir ziehen nach wie vor unsere Modifikation vor der Pavyschen vor, weil das Entweichen unangenehmer Ammoniakdämpfe hier ganz beseitigt ist und man daher mit größerer Menge Kupferlösung ruhig arbeiten kann, worauf gerade die richtige Beurteilung der Endreaktion wesentlich ankommt. Zudem ist der Vorteil nicht zurückzuweisen, daß ein von der Reoxydation herrührender Fehler hier keinesfalls sich einschleichen kann, welcher bei Pavyscher Methode bei unvorsichtigem Arbeiten wohl eintreten könnte. Bei der Titration mit unserem Apparate empfehlen wir nach wie vor 20 ccm Kupferlösung mit dem gleichem Volum Wasser zu verdünnen, indem man in die Pavysche Lösung unseren korrigierten Kupferwert einsetzt (pro 1 Liter 4,278 g anstatt 4,158 g) 20 ccm dieser Kupferlösung entsprechen 0,01 g wasserfreiem Traubenzucker. Die Titrationsflüssigkeit wird am besten soweit mit Wasser verdünnt, daß dieselbe einen annähernden Zuckergehalt von 1—2 $^0/_{00}$ bekommt.

Es war nun von Interesse, hier noch einmal die Frage aufzuklären, inwiefern verschiedene Kochdauer den Verbrauch der Zuckerlösung beeinflußt. Hierzu wurde ursprüngliche Pavysche Lösung benutzt und die Geschwindigkeit der Titration in größtmöglichen Grenzen variiert, innerhalb welcher keine Ausscheidung des Kupferoxyduls eintritt.

Die Resultate sind:

Menge der Kupferlösung	Geschwindigkeit des Zusatzes der Zuckerlösung.	Verbrauch der Traubenzuckerlösung (1 $^0/_{00}$) bis zur Endreaktion.
20 ccm Pavy-Lösung 20 „ Wasser	9,8 ccm in 10—20 Sekund.	9,91 ccm
	9,6 ccm in 2—3 Minuten (ca. 120 gtt pro Min.)	9,81 „
	9,5 ccm in 5—6 Minuten (ca. 60 gtt pro Min.)	9,66 „
	9,3 ccm in 10—12 Minuten (ca. 30 gtt pro Min.)	9,46 „

Hieraus ergibt sich, daß die reduzierende Kraft der Zuckerlösung mit der Kochdauer zunimmt. Vergleicht man den Verbrauch der Zuckerlösung bei einem Tempo von 9,8 ccm in 10—20 Sekunden (in Tropfen berechnet ca. 1000 gtt. pro Minute entsprechend) mit demjenigen bei einem Tempo von 9,3 ccm in 10—12 Minuten, so resultiert ein Unterschied von 0,47 ccm (9,93 gegen 9,46) entsprechend ca. 5 $^0/_0$. Es tritt also auch hier eine spontane Reduktion der Kupferlösung ein, wenn man die Probe sehr lange Zeit kocht. Dieses Verhalten ist indessen für die praktische Anwendung von keinem Belang, weil eine so extrem schnelle oder langsame Titration gar nicht in Betracht kommt. Titriert man am besten mit einem Tempo von

80—120 gtt. pro Minute (2—3 ccm pro Minute), so bekommt man stets richtige und gut übereinstimmende Zahlen. Zeitweilig unregelmäßiges Einträufeln der Titrationsflüssigkeit, was manchmal ganz unvermeidlich ist, übt keinen Einfluß auf das Endresultat aus.

Zum Schluß fügen wir hier noch einige Worte über die Zuckerbestimmung im Harn hinzu.

Die Ammoniak-Kupfermethode leistet für die Zuckertitrierung im diabetischen Harn ausgezeichnete Dienste. Bei einem Zuckergehalte des Harns von ca. 1 %, bei welchem die gewöhnliche Fehlingsche Titrierungsmethode gänzlich versagt, tritt die Endreaktion bei Anwendung der Ammoniak-Kupfermethode noch ganz scharf ein, wenn man hier mit dem 5—10fach verdünnten Harn titriert. Ist der Zuckergehalt geringer als 1 %, so ist eine vorherige Entfärbung des Harns mit Bleiacetat ratsam. Nach der Entfärbung kann man mittelst der Ammoniak-Kupfermethode selbst die Reduktionskraft des normalen Harns leidlich feststellen.

XX.

Ein Beitrag zur Kenntnis des weissen Säuglingsstuhls.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik in Breslau.)

Von

Leo Langstein,

Berlin.

Die Farbe der Fäzes spielt in der Symptomatologie der Darmerkrankungen des Säuglings eine ziemlich große Rolle; aber während der grüne Stuhl sowohl inbezug auf seine klinische Bedeutung als auf seinen Chemismus in zahlreichen Untersuchungen bearbeitet wurde, läßt sich dieses vom weißen Stuhl nicht in gleicher Weise behaupten; und doch hat derselbe, wie Czerny hervorhebt, für die Auffassung vom Stoffwechsel des mit Kuhmilch ernährten Säuglings große Wichtigkeit. Das Auftreten desselben beweist nämlich, daß die dem Kinde zugeführte Nahrung nicht gut verdaut und assimiliert wird und daß sich eine schwere Stoffwechselstörung vorbereitet. Der weiße Stuhl stellt demnach ein Symptom dar, das dem Pädiater wohl bekannt sein muß. Darüber, welche Störungen in dem Chemismus der Verdauung dem Auftreten des weißen Stuhls zu Grunde liegen, sind unsere Kenntnisse noch höchst lückenhaft. Es könnte sich a priori um zweierlei handeln. Die Störung könnte sowohl in der Funktion der Leber gelegen sein, insofern als die Gallensekretion eine äußerst mangelhafte wäre, sie könnte aber auch in uns noch unbekannten Prozessen im Darme ihre Ursache finden. Welche von den beiden Möglichkeiten zurecht besteht, dies zu untersuchen bezweckte nachstehende Untersuchung.

Die chemische Analyse hat bisher noch keine Anhaltspunkte für die Entscheidung dieser Frage gebracht. Czerny und Keller[1]) geben an, daß sich in den weißen Stühlen reichlich Kalkseifen finden, und Zoja nennt den weißen Stuhl direkt einen Seifenstuhl. Außerdem entnehme ich dem Handbuche von Czerny und Keller die Angaben, daß sich in manchen der weißen Stühle mit Hilfe der Schmidtschen Sublimatprobe noch Gallenfarbstoffe nachweisen lassen.

Vorliegende Untersuchungen betrafen die weißen Stühle eines

---

1) Czerny und Keller, Des Kindes Ernährung, Ernährungsstörungen und Ernährungstherapie. 1904. Lieferung V.

Säuglings, der mit Vollmilch ernährt wurde und klinisch keine weiteren Symptome darbot, als daß seine Körpergewichtskurve horizontal verlief. Von diesem Kinde wurden Harn und Fäzes vollständig gesondert aufgefangen und an zwei aufeinanderfolgenden Tagen untersucht. Die Schmidtsche Sublimatprobe ergab in diesem Falle das vollständige Fehlen von Urobilin und Bilirubin. Es wurde daher nach Derivaten der Gallenfarbstoffe gesucht, von denen die Urobilinogene durch die Untersuchungen von Jaffé[1]), Gerhardt[2]) und Zoja[3]) besonders charakterisiert sind. Diese stellen bekanntlich Reduktionsprodukte der Urobiline dar, die selbst wieder Reduktionsprodukte des Blut- resp. des Gallenfarbstoffes sind. Es ist aber vielleicht auch die Möglichkeit vorhanden, daß sie im Organismus Vorstufen des Gallenfarbstoffes darstellen, wenn diese Hypothese auch bisher durch keine Tatsache gestützt ist.

Die Urobilinogene sind in alkalischer Reaktion haltbar, sie gehen dagegen in saurer Lösung leicht in Urobilin über. Da die von mir untersuchten weißen Stühle eine auffallend starke alkalische Reaktion zeigten, versprach die Untersuchung von vornherein im Falle ihrer stattgehabten Bildung ein positives Ergebnis. Sie wurde in derselben Weise vorgenommen, wie sie Otto Neubauer an der Klinik Friedrich Müllers ausgearbeitet hatte. Die Faeces wurden ungefähr 10 mal mit Petroläther in der Reibschale verrieben, das heißt solange, bis sämtliches Indol und Skatol extrahiert war; auch das Fett ging dabei zum Teil in Lösung. Der Rückstand wurde mit Alkohol verrieben und im alkoholischen Auszug die Reaktion auf Urobilinogene angestellt. Dieselbe wurde mit dem von Ehrlich eingeführten Reagens, dem Dimethylaminobenzaldehyd, ausgeführt. Von diesem Reagens hat Ehrlich ursprünglich angegeben, daß mit Alkali behandelte Schleimstoffe mit ihm gekocht eine rote Farbe geben. Friedrich Müller hat zeigen können, daß der positive Ausfall derselben in Schleimstoffen höchstwahrscheinlich mit der Anwesenheit einer azetylierten Kohlehydratgruppe zusammenhängt. Später hat Neubauer in einer sehr eingehenden an der Klinik Friedrich Müllers ausgeführten Untersuchung bewiesen, daß die Reaktion einer großen Reihe von Stoffen zukommt. Als solche kommen in erster Linie die Urobilinogene in Betracht. Die Tatsache, daß die Reaktion fast in jedem Harn positiv ausfällt, hängt mit der Anwesenheit von Stoffen zusammen, die zu deren Gruppe gehören. In den Faeces ist die Reaktion nicht so eindeutig, da auch Indol und Skatol mit dem Aldehyd Färbungen geben. Man muß daher, wie schon beschrieben, diese vorher durch Petroläther vollständig entfernen. Die Reaktion selbst wird in der Weise angestellt, daß die urobilinogenhaltige Lösung mit einigen Tropfen einer 2 prozentigen Lösung von Dimethylaminobenzaldehyd in ca. 5 prozentiger Salzsäure versetzt wird unter einem eventuellen Zusatz von wenigen Tropfen Salzsäure. Sind in

1) Jaffé, Virchows Archiv. 47, 422.
2) Gerhardt, Sitzungsberichte der physik.-mediz. Gesellsch. 1881.
3) Zoja, Archiv. ital. di clinica med. 1893, 33.

der betreffenden Lösung Urobilinogene vorhanden, so tritt entweder schon in der Kälte oder erst beim Erhitzen Rotfärbung auf. Die Probe kann durch spektroskopische Untersuchung verschärft werden, indem der rote durch Ausschütteln mit Chloroform oder Epichlorhydrin gewonnene Farbstoff einen Streifen im Grüngelb des Spektrums zeigt. In den untersuchten weißen Stüblen fiel die Ehrlichsche Reaktion außerordentlich stark positiv aus. Damit war der Beweis geliefert, daß auch diese gänzlich acholisch aussehenden Stühle Gallenbestandteile enthalten; daß aber in diesem Falle sogar eine besonders starke Urobilinogenbildung stattgehabt hatte, zeigte die Untersuchung des Harnes. Von den zahlreichen untersuchten Harnen von Kindern der verschiedensten Lebensalter gab derjenige Harn, der dem weiße Stühle entleerenden Säugling entstammte, die stärkste Reaktion mit dem beschriebenen Reagens. Die Reaktion blieb auch einige Tage in unveränderter Stärke bestehen, was darin seinen Grund hatte, daß der Urin alkalisch gelassen wurde, bei welchem Verhalten, wie bereits hervorgehoben wurde, die Urobilinogene haltbar sind. Wir können also auf Grund des Ergebnisses der vorliegenden Untersuchung mit Sicherheit sagen, daß in unserem Fall das acholische Aussehen der weißen Kinderstühle nicht darin seinen Grund hatte, daß die unzweckmäßige Ernährung, die dieses klinische Symptom veranlaßt, eine verminderte Gallensekretion herbeiführte, sondern daß vielmehr die Ursache des Prozesses im Darm selbst zu suchen war. Abnorme Vorgänge im Darmkanal bedingen diese ausgiebige Reduktion des Gallenfarbstoffes, und der Grund mag vielleicht in einer besonderen Bakterienflora des Darmes liegen und zur stark alkalischen Reaktion der weißen Stühle in Beziehung stehen. Es sei mir zum Schluß noch gestattet, ein paar Worte über die Ergebnisse der Urobilinogenreaktion an normalen und pathologischen Kinderharnen zu sagen.

Otto Neubauer hat auf der Naturforscherversammlung in Kassel bezüglich seiner Untersuchungen am Erwachsenen mitgeteilt, daß die Intensität der Reaktion bei diesen von sehr schwach bis mittelstark wechselt; daß sie unter pathologischen Verhältnissen häufig verstärkt ist, besonders regelmäßig jedoch bei Erkrankungen, die mit Ikterus einhergehen. Nur in den Fällen von absolutem Verschluß der Gallenwege, wo also kein Gallenfarbstoff in den Darm gelangt, fehlt die Reaktion nach Otto Neubauer vollständig. Ebenfalls in der Klinik Friedrich Müllers hat Kimura Tokuye[1]) Untersuchungen über den Gehalt der menschlichen Blasengalle an Urobilinogen gemacht und fast in sämtlichen untersuchten Gallenflüssigkeiten Urobilinogen nachweisen können. Im Mekonium hat Kimura bei drei untersuchten Fällen das Urobilinogen vermißt. Die Untersuchungen dieses Forschers bringen also eine weitere Stütze für die seiner Zeit von Friedrich Müller vertretene enterogene Theorie der Urobilinogenentstehung. Die von mir vorgenommenen noch nicht abgeschlossenen Untersuchungen an Säuglingsurinen haben ergeben, daß nur an der Brust

1) Kimura Tokuye, Untersuchungen der menschlichen Blasengalle. Deutsches Arch. f. klin. Med. 79, 3 u. 4, 274.

genährte Kinder, die normal gedeihen, entweder kein oder nur Spuren von Urobilinogen enthalten, daß dagegen künstlich genährte Säuglinge stets positive Urobilinogenreaktion des Harns zeigen. Zwei Harnproben, die von Neugeborenen wenige Stunden nach der Geburt gelassen wurden, zeigten nach der Enteiweißung in einem Falle keine, im anderen Falle deutlich positive Reaktion. Leider wurde in letzterem die spektroskopische Untersuchung von mir versäumt, sodaß ich den positiven Ausfall der Reaktion nicht ohne weiteres auf Urobilinogen beziehen kann. Die Fortsetzung der Untersuchung von Urinen von Neugeborenen ist deshalb besonders wichtig, weil wir von den Ergebnissen derselben weitere Aufklärung über die Art der Entstehung des Urobilinogens erhoffen können, da Kimura im Darminhalt des Neugeborenen Urobilinogen vermißt hat. Von älteren Kindern kann ich nur soviel mitteilen, daß die Ehrlichsche Reaktion bei denselben stets positiv ausfällt. Auch ich fand dieselbe in Bestätigung der Neubauerschen Befunde bei Ikterus stets verstärkt, und der eines Tages konstatierte negative Ausfall der Reaktion bei einem an Ikterus leidenden Kinde, der wenige Tage später stark positiv wurde, berechtigt wohl auch hier zu der Annahme, daß ein temporärer totaler Gallenverschluß vorhanden war.

XXI.

Ausscheidung der aromatischen Substanzen (Phenol, Indikan, aromatische Oxysäuren) im Urin von Krebskranken.

(Aus dem Laboratorium der I. medizinischen Klinik.)

Von

Carl Lewin,

Berlin.

Schon seit langer Zeit ist es bekannt, daß die Ausscheidung von Phenol und Indikan bei Krebskranken häufig abnorm hohe Werte erreicht. Die mittlere Menge Phenol, die ein normaler Mensch bei gemischter Kost ausscheidet, ist äußerst gering. Sie beträgt nach den Untersuchungen von J. Munk (1) 17—50 mg. Koßler und Penny (2) geben an, daß die Bestimmung des Phenols als Tribromphenol ungenaue Werte ergibt. Sie fanden nach ihrem Verfahren etwas größere Zahlen 70—106 mg; jedoch ist auch nach ihren Angaben eine Erhöhung der Phenolwerte über 60 mg nicht häufig. Brieger (3) bestimmte das Phenol ebenfalls als Tribromphenol und fand, daß normalerweise selten über 15 mg ausgeschieden wird. Er untersuchte aber nur Charitékranke, ein Moment, das später noch zu berücksichtigen sein wird.

Indikan wird bei gesunden Menschen kaum in nennenswerten Mengen ausgeschieden. Wenn nicht besondere Verhältnisse vorliegen, wird man bei ihnen kaum eine positive Jafféscho Indikanprobe beobachten. Die Ausscheidung der aromatischen Oxysäuren ist bei einer Reihe von normalen und kranken Menschen von Strauß und Philippsohn (4) bestimmt worden. Sie verfuhren nach der bekannten Methode von J. Blumenthal (5), indem sie nach Zusatz von H_2SO_4 zunächst die flüchtigen Fettsäuren abdestillierten, den Destillationsrückstand mit Aether ausschüttelten und den Aetherrückstand mit $^1/_{10}$ Normal-NaOH titrierten. Sie fanden, daß Werte über 8,0 $^1/_{10}$ NaOH als abnorm hoch zu bezeichnen sind.

Diese normalen Ausscheidungsgrößen für die aromatischen Substanzen erleiden aber bei Karzinomatösen bedeutende Veränderungen.

Angaben über diese Veränderungen finden wir bei einer ganzen Reihe von Autoren.

Kast (6) konnte bei nichtulzerierten Karzinomen keine Vermehrung der Aetherschwefelsäuren im Urin feststellen. Senator (7), Brieger (8), G. Hoppe-Seyler (9), Leo (10) u. a. berichten über starke Vermehrung der Aetherschwefelsäuren, ebenso wie des Phenols und Indikans bei Magen- und Darmkarzinomen. Brieger fand bei Karzinomen mit Kachexie meist nur Spuren von Phenol, z. B. in einem Fall von Gallenblasenkarzinom mit sekundärem Leberkrebs. Bei Carcinoma uteri fand er 100 mg, bei Carcinoma recti 69 mg, bei Carcinoma ventriculi 186 mg. Friedrich Müller (11) gibt in seinen Untersuchungen über den Stoffwechsel Carzinomatöser an, daß bei der Krebskachexie Phenol- und Indikanausscheidung stark vermehrt erscheint. Senator fand in 12 Fällen von Magenkarzinom eine enorme Vermehrung des ausgeschiedenen Indikans. Auch andere Untersucher, besonders Brieger, sahen bei Leber-, Magen- und Uteruskarzinomen eine erhebliche Menge von Indikan im Urin (12). Bei Carcinoma ventriculi fanden Strauß und Philippsohn auffallend hohe Werte für die aromatischen Oxysäuren.

Die Ursache dieser Vermehrung der aromatischen Substanzen im Urin Karzinomatöser sehen die meisten Autoren in der vermehrten Fäulnis, die durch den jauchigen Zerfall der Krebsmassen bewirkt wird. In der Tat finden wir ja auch bei den ulzerierten Karzinomen des Uterus und der Mamma, wo eine vermehrte Darmfäulnis nicht angenommen werden kann, eine Vermehrung der aromatischen Endprodukte der Eiweißzertrümmerung. Ob aber diese Vermehrung der aromatischen Substanzen lediglich eine Folge der vermehrten Bakterientätigkeit ist und ob auch noch andere Momente dabei mitspielen, das schien mir der Erwägung wert und veranlaßte mich zu diesen Untersuchungen.

Die meisten Autoren, welche über quantitative Bestimmungen der aromatischen Produkte bei pathologischen Zuständen berichten, lassen verschiedene Faktoren vollkommen unberücksichtigt, die für die Beurteilung der Resultate von allergrößter Wichtigkeit sind. Schon die Nahrungsaufnahme ist von erheblicher Bedeutung. Vom Phenol ist bekannt, daß es beim Pflanzenfresser in größerer Menge ausgeschieden wird als beim Omnivoren (13). Dagegen wissen wir vom Indikan, daß es bei Pflanzenkost die allergeringsten Werte zeigt (Friedrich Müller). Ferner beeinflussen einige Nahrungsmittel die Darmfäulnis, immerhin doch den wesentlichsten Faktor für die Bildung der aromatischen Substanzen, in erheblichem Grade. Man kann kaum denselben Maßstab anlegen an die Ausscheidung des Phenols und Indikans bei einem mit gemischter Kost und dabei reichlich mit Fleisch ernährten normalen Menschen und z. B. einem Kranken der Charité, wenn er auch bereits Rekonvaleszent geworden ist. In der Charité spielt die Milch bei der Ernährung der Kranken eine große Rolle. Nach den Untersuchungen der meisten Autoren (Hirschler, Biernatzky, Schmidt, Winternitz, Albu, Blumenthal, Seelig, Lewin u. a.)

(14) setzt die Milch die Eiweißfäulnis im Darm wesentlich herab. Es ist daher auch erklärlich, wenn Brieger, der Charitékranke untersuchte, so außerordentlich niedrige Werte für die normale Phenolausscheidung bekam. So haben denn auch F. Blumenthal und H. Wolff (15) in einer jüngst publizierten Arbeit bei Kranken auf der I. medizinischen Klinik der Charité außerordentlich geringe Phenolwerte gefunden. Man muß also bei diesen so ernährten Kranken eine Phenolausscheidung von 50 mg als abnorm hoch bezeichnen, eine Zahl, die für gesunde gemischt ernährte Menschen nichts Auffälliges an sich hat.

Viel wichtiger aber noch als die Nahrungsaufnahme ist die Berücksichtigung der Bilanz des Stoffwechsels der N-haltigen Substanzen. Außer bei Friedrich Müller aber habe ich in keiner der zitierten Arbeiten über die Ausscheidung der aromatischen Substanzen bei Karzinomatösen Stickstoffbestimmungen im Urin und noch viel weniger eine Berücksichtigung der N-Bilanz (Zufuhr und Ausfuhr von N) gefunden. Es muß aber schon die Berücksichtigung des N im Urin zu einer verschiedenen Beurteilung darüber führen, ob die aromatischen Substanzen im Urin vermehrt sind oder nicht. Ein normal ernährter Mensch mit gemischter Kost scheidet täglich 11—15 g Stickstoff im Urin aus. Eine Phenolausscheidung von 50 mg kann dabei wohl kaum als Vermehrung angesehen werden. Sie wird es aber sofort, wenn nur 5—6 g N ausgeschieden werden. Und wenn bei 15 g N-ausscheidung die Phenolmenge 100 mg beträgt, so ist das gewiß ein sehr hoher Wert; in noch viel stärkerem Grade aber ist das der Fall, wenn nur 5—6 g N ausgeschieden werden. Mit diesen Verhältnissen aber haben wir gerade bei den Krebskranken häufig zu rechnen. Hier finden wir nicht selten 4,4 bis 8 g N im Urin. Dabei sind natürlich Phenolmengen von 50 mg enorme Vermehrungen. Diese müssen noch um so bedeutender erscheinen, wenn wir dabei die große Milchaufnahme berücksichtigen, durch welche die Darmfäulnis erheblich herabgesetzt wird. Hat also die N-Ausscheidung im Urin allein schon eine große Bedeutung für die Beurteilung der Ausscheidung von aromatischen Substanzen, so gilt das noch in viel höherem Grade von der Stickstoffbilanz.

Es muß auffallen, daß bei den Kachexieen verschiedener Karzinome von den Untersuchern so divergierende Werte für Phenol und Indikan gefunden werden. Ich glaube, daß man zum Teil andere Resultate bekommen hätte, wenn man auf die eigentliche Bedeutung des Wortes Kachexie mehr Rücksicht genommen hätte. Wir verstehen unter Kachexie doch nur den Zustand, bei dem mehr N ausgeschieden als aufgenommen wird. Bei den Patienten Friedrich Müllers war das auch in allen Fällen zu beobachten, bei denen er hohe Phenol- und Indikanausscheidung fand. Bei den andern Untersuchern aber ist über die N-Bilanz gar nichts gesagt worden. Die geringe Nahrungsaufnahme aber ist keineswegs ein Zeichen von Kachexie. Friedrich Müller macht mit Recht darauf aufmerksam, daß der Organismus mit einer überaus geringen Nahrungsmenge sich nicht nur seinen

Bestand erhalten, sondern sogar N ansetzen kann, d. h. „der Organismus hält in diesem Falle also die Nahrung mit großer Zähigkeit zurück." Auch ein Karzinomatöser kann sehr wohl positive Stickstoffbilanz zeigen, d. h. er kann N ansetzen. Moraczewski (16) hat gezeigt, daß Karzinomkranke Eiweiß anzusetzen im stande sind. Setti (17) fand in 2 von 4 untersuchten Fällen, daß die Gesamtausfuhr von N nur dann die Zufuhr übertraf, wenn die Nahrungsaufnahme sehr gering war. Auch nach Friedrich Müller, G. Klemperer (18), Gärtig (19) und Schöpp (20) ist ein N-Gleichgewicht beim Karzinomatösen ebensowenig ausgeschlossen wie ein N-Ansatz. Nach den Untersuchungen von Braunstein (21) zeigt der Stoffwechsel von manchen Karzinomatösen, welche gleiche Nahrung erhalten wie Rekonvaleszenten, die man als gesund bezeichnen darf, absolut keine Verschiedenheiten gegenüber den Versuchspersonen. Auch meine eigenen Untersuchungen haben mich gelehrt, daß ein N-Ansatz bei Karzinomatösen durchaus möglich ist.

Wenn man also diese Feststellungen berücksichtigt, so kann man der Angabe verschiedener Autoren, sie hätten bei der Krebskachexie z. B. bei Gallenblasenkarzinom keine Vermehrung des Phenols gefunden, entgegenhalten, daß die Kachexie in diesem Falle nicht sicher sei ohne Angaben über die N-Bilanz. Das aber ist nach unserer Ansicht der Kernpunkt für die Beantwortung der Frage, ob nicht die bei Karzinomatösen mit Kachexie, die sicher als solche festgestellt ist, so häufig gefundene Indikan- und Phenolvermehrung auch noch auf andern Faktoren beruht als ausschließlich nur auf vermehrten Fäulnisvorgängen.

Durch die Untersuchungen von Friedrich Müller, G. Klemperer, von Noorden (22) u. a. wissen wir, daß bei der Krebskachexie ein intensiver Eiweißzerfall stattfindet, der wahrscheinlich durch Toxine hervorgerufen wird. Es entsteht daher die Frage, ob nicht auch aus diesem toxischen Eiweißzerfall unabhängig von den Fäulnisvorgängen ein Teil der aromatischen Substanzen entstehen kann, welche wir bei der Krebskachexie in so großer Menge im Urin finden.

Für die aromatischen Oxysäuren haben sowohl Baumann (23) als auch Thierfelder und Nuttal (24) nachgewiesen, daß sie ohne Mitwirkung von Bakterien, bei Ausschluß jeder Fäulnis im Urin erscheinen können, daß also diese Substanzen im Gewebe selbst durch Zellzerfall entstehen können.

Was die Entstehung des Indikans betrifft, so schien es lange Zeit festzustehen, daß normalerweise als einzige Quelle seiner Bildung die Fäulnis im Darm zu betrachten ist. Jaffé (25) und Baumann und Brieger (26) haben zuerst festgestellt, daß das Indikan aus Indol sich bildet, welches nach Kühne und Nencki (27) bei der Darmfäulnis entsteht. Allein Indol kann auch aus Eiweiß ohne Fäulnis sich bilden. Kühne und Nencki stellten es aus Eiweiß durch Schmelzen mit Kali her, ebenso Koukol-Jasnopolski (28) durch Erhitzen von Eiweiß mit Wasser auf 180°.

Zwar leugneten Kühne und Nencki die Möglichkeit, daß Indol

im Organismus ohne Fäulnis entstehen kann. F. Hoppe-Seyler hingegen hat stets die Meinung aufrecht erhalten, daß das sowohl für Indol wie auch für alle anderen aromatischen Substanzen sehr wohl möglich sei. Dafür sprach auch eine Reihe von klinischen Untersuchungen. Brieger (29) fand bei fieberhaften Krankheiten, z. B. bei Diphtherie und Skarlatina, sehr häufig reichliche Phenol- und Indikanausscheidung, die durch vermehrte Darmfäulnis nicht gut erklärt werden konnte. Senator (30) sah bei einer Reihe von Inanitions- und Konsumptionszuständen vermehrte Indikanausscheidung; ebenso beobachtete er diese auch bei einer ganzen Reihe von Erkrankungen des Kindesalters, bei denen, wie er ausdrücklich betont, eine Affektion des Darmkanals ausgeschlossen war. Aehnliche Beobachtungen machten Rosenbach (31) und Concetti (32). Der letztere hält daher eine Indolbildung in den Organen, durch toxischen Eiweißzerfall hervorgerufen, für sehr wahrscheinlich. Auch Henniga (33) nahm an, daß eine Bildung von Indol durch Gewebszerfall hervorgerufen werden kann. Diese Ansicht schien Bestätigung zu finden durch eine Untersuchung von Salkowski (34), welcher bei einem hungernden Hunde Indikanausscheidung beobachtete. Friedrich Müller (35) und sein Schüler Orthweiler (36) haben nun gezeigt, daß auch der hungernde Hund Indol im Darmkanal hat, daß also hier der Ort für die Indolbildung sein müsse, nicht aber ein Zerfall des Gewebes als Ursache für die Indikanausscheidung hungernder Hunde angesprochen werden könne. Diese beiden Forscher haben auch in ihren weiteren Untersuchungen bei Hunden und Katzen gezeigt, daß die Indolbildung lediglich eine Folge der Eiweißfäulnis im Darm ist und daß die bei ihren Hungertieren erfolgte Indikanurie dadurch erklärt werden kann, daß die Darmsekrete der Fäulnis unterliegen. Diese Ansicht hatte vorher auch schon Nencki vertreten. Damit schien also endgiltig erwiesen, daß Indikan nur durch Fäulnisvorgänge entsteht. Allein eine Arbeit von Harnack und Frl. von der Leyen (37) hat die Frage wieder aufgerollt, ob nicht auch im intermediären Stoffwechsel Indikan entstehen kann. Sie fanden nämlich nach subkutaner Injektion von 0,1 g oxalsauren Natrons bei Hunden eine starke Indikanurie. Daß dabei die Darmfäulnis irgendwie beeinflußt würde, halten sie für ausgeschlossen. Es müsse also die Oxalsäure im Organismus Stoffwechselstörungen hervorrufen, welche durch den dabei auftretenden Eiweißzerfall zu Indolbildung führt. Diese Anschauung gewann eine weitere Unterstützung durch experimentelle Untersuchungen, welche ich selbst (38) und ebenso Blumenthal (39) und Rosenfeld (40) angestellt haben. Ich fand ebenso wie Blumenthal und Rosenfeld starke Indikanurie bei Kaninchen, denen wir Phloridzin injizierten, um so einen gesteigerten Eiweißzerfall hervorzurufen. Blumenthal und Rosenfeld haben ferner nachgewiesen, daß die enorme Indikanurie von hungernden Kaninchen nicht durch Fäulnisvorgänge im Darm verursacht sein kann, daß also Indikan im Gewebe selbst gebildet worden ist. Die Einwände, welche Ellinger (41) gegen die Versuche von mir, Blumenthal und Rosenfeld er-

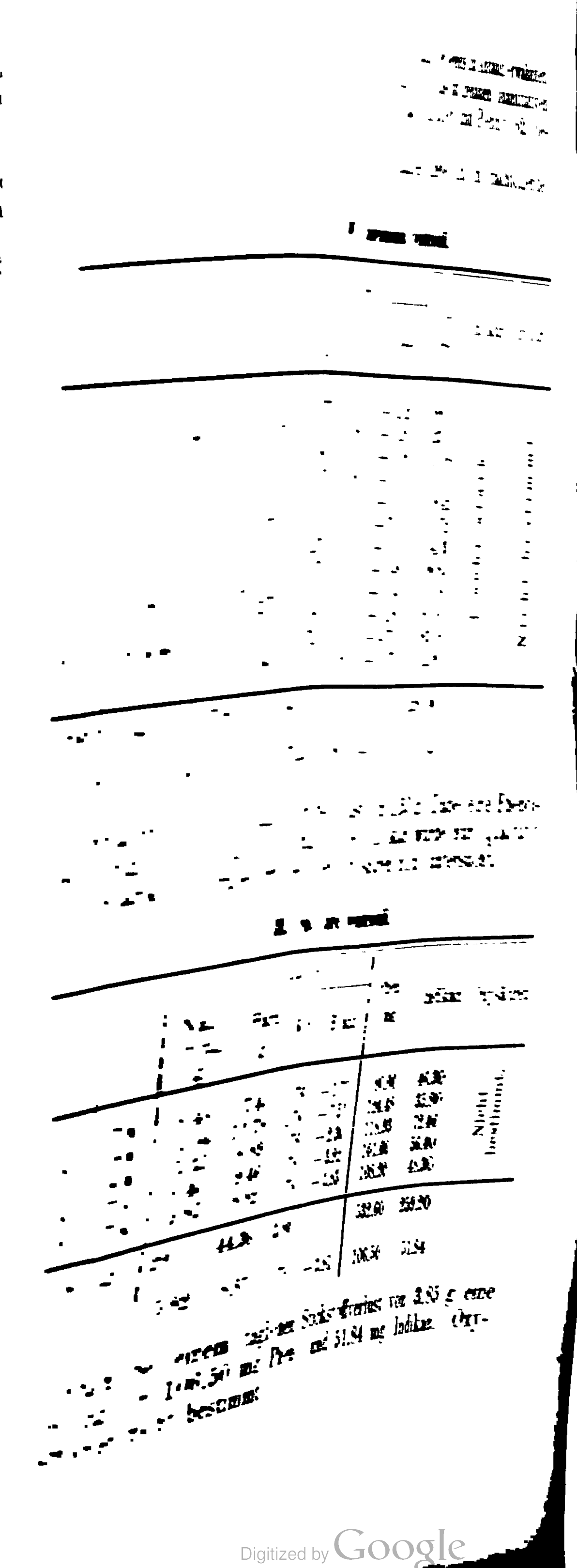
Bestand erhalten, sondern sogar N an
hält in diesem Falle also die Nahru
Auch ein Karzinomatöser kann s
zeigen, d. h. er kann N ansetzen.
daß Karzinomkranke Eiweiß anzuse
fand in 2 von 4 untersuchten Fäll
nur dann die Zufuhr übertraf, wenn
war. Auch nach Friedrich
Gärtig (19) und Schöpp (20) ist
nomatösen ebensowenig ausgeschlos
Untersuchungen von Braunstein
manchen Karzinomatösen, welche
Rekonvaleszenten, die man als ges
Verschiedenheiten gegenüber den
eigenen Untersuchungen haben mi
Karzinomatösen durchaus möglich

Wenn man also diese Festste
der Angabe verschiedener Autoren
z. B. bei Gallenblasenkarzinom k
funden, entgegenhalten, daß die K
sei ohne Angaben über die N-Bi
Ansicht der Kernpunkt für die Be
bei Karzinomatösen mit Kachexie,
so häufig gefundene Indikan- und
andern Faktoren beruht als aussc
vorgängen.

Durch die Untersuchungen von
von Noorden (22) u. a. wissen
intensiver Eiweißzerfall stattfindet
hervorgerufen wird. Es entsteht
diesem toxischen Eiweißzerfall un
ein Teil der aromatischen Substan
der Krebskachexie in so großer M

Für die aromatischen Oxysäu
als auch Thierfelder und Nutt
Mitwirkung von Bakterien, bei A
scheinen können, daß also diese S
Zellzerfall entstehen können.

Was die Entstehung des Indik
festzustehen, daß normalerweise
Fäulnis im Darm zu betrachten is
Brieger (26) haben zuerst fest
sich bildet, welches nach Kühn
fäulnis entsteht. Allein Indol k
sich bilden. Kühne und Nenc
Schmelzen mit Kali her, ebenso
Erhitzen von Eiweiß mit Wasser
Zwar leugneten Kühne und



…mammae (ohne äußerlichen Zerfall).

N-Gehalt …rn g			Phenol mg	Indikan	Oxysäuren
	Kot	Bilanz			
…37	0,89	— 0,79	60,00	Nicht bestimmt	68,00
…13	0,89	— 0,29	98,82	48,30	98,40
…01	0,89	— 0,70	89,00	56,40	65,80
…63	0,89	— 1,97	90,36	68,30	100,60
…14	0,89	— 1,03	80,49	96,00	92,60
…17	0,89	— 1,21	110,29	57,50	56,40
…,45	4,45		528,96	326,50	481,80
…,91	0,89	— 1,00	88,16	65,20	80,30

… Stickstoffverlust von 1 g. Dabei eine Phenol- … mg, Indikan 65,20 mg, Oxysäuren = 80,30

IV. R. Carc. uteri.

N-Gehalt Harn g			Phenol mg	Indikan	Oxysäuren
	Kot	Bilanz			
…8,44	0,75	— 0,70	114,99	23,68	85,10
…5,83	0,75	+ 0,77	101,58	19,20	87,00
…5,32	0,75	— 1,62	109,51	18,40	80,30
…6,83	0,75	— 2,76	136,48	17,60	125,40
…4,87	0,75	+ 1,24	99,12	16,30	84,30
…1,29	3,75		561,68	92,98	462,10
…6,26	0,75	— 0,62	112,34	18,59	92,42

… demnach bei einem täglichen Stickstoffverlust …olausscheidung von 112,34 mg. Die Indikan- …g. Oxysäuren 92,42 $^1/_{10}$ Na OH.
…tientin hatte ich ohne Berücksichtigung der …5 Wochen vorher die aromatischen Substanzen …funden:

N im Urin g	Phenol mg	Indikan	Oxysäuren
5,06	93,60	12,80	100,00
8,52	Missglückt	15,60	92,40
8,34	83,49	12,60	117,40
5,12	94,24	16,80	54,00

hoben hat, sind durch Rosenfeld völlig widerlegt worden. Rosenfeld hat nachgewiesen, daß von 36 Kaninchen, die Indikan ausschieden, 31 in allen Stadien der Ernährung und des Hungers Indol im Darmkanal vermissen ließen, sodaß die Einwände von Ellinger und Scholz (42) nicht stichhaltig sein können, zumal aus den Untersuchungsprotokollen von Scholz hervorgeht, daß bei den von ihm beobachteten Kaninchen von einem Eiweißzerfall nicht gesprochen werden kann. Damit würde denn auch erklärt sein, warum Ellinger und Scholz nach Phloridzininjektion keine Indikanvermehrung sahen.

Ist demnach die Möglichkeit erwiesen, daß Indikan ohne Fäulnis im Organismus entsteht, so liegt auch kein Grund vor, zu bestreiten, daß auch Phenol im intermediären Stoffwechsel sich bilden kann. Beim hungernden Menschen haben Friedrich Müller (43) und J. Munk (44) eine Steigerung der Phenolausscheidung von 15 auf 155 mg gesehen. Sie halten es jedoch für sicher, daß das Phenol aus der Fäulnis der Darmsekrete stammt, die infolge des Hungers länger zurückbehalten werden. Brieger nimmt in seiner schon zitierten Arbeit an, daß der bei einzelnen Infektionskrankheiten erhöhte Phenolgehalt des Harns nicht auf abnorme Darmfäulnis zu beziehen ist. Er meint, daß die Erreger dieser Krankheiten in den Geweben wie Fäulnisbakterien wirken, d. h. aus dem Gewebe Phenol bilden. Wir wissen aber heute, daß z. B. Streptokokken weder Indol- noch Phenolbilder sind. Ferner konnte Senator (45) zeigen, daß gepaarte Schwefelsäuren, also auch Phenol, im Urin von Neugeborenen und im Fruchtwasser vorkommen. In 2 von 5 Fällen konnte er Phenol im Urin von Neugeborenen sicher feststellen. Da nun der Darm von Neugeborenen steril ist, müssen die Phenole entweder im Gewebe des kindlichen Organismus infolge abnormer Zersetzungen sich bilden, oder aber sie müssen aus dem Blut der Mutter stammen. F. Hoppe-Seyler (46) sowie Baumann und Christiani (47) haben nun gezeigt, daß Aetherschwefelsäuren im Blut nicht vorkommen. Demant (48) hat ferner in den Organen von Föten, im Gegensatz zu Friedrich Müller, Phenol nachgewiesen. Man muß also zu dem Schluß kommen, daß bei den Beobachtungen Senators als Bildungsstätte für das Phenol die Gewebe selbst anzusehen sind, d. h. daß dabei Fäulnisvorgänge ausgeschlossen sind. Meine eigenen Untersuchungen (49) haben ergeben, daß nach Phloridzininjektionen bei Kaninchen und Menschen Phenolvermehrungen auftraten, die ich nur durch den dabei beobachteten Eiweißzerfall erklären zu können glaubte. Die Richtigkeit meiner Beobachtungen ist von Paul Meyer (50) bestritten worden. Ich habe mich seitdem immer mit diesen Fragen beschäftigt und bin auf Grund weiterer experimenteller Untersuchungen an Kaninchen, die ich in Bälde zu veröffentlichen gedenke, zu Resultaten gekommen, die mir eine Entstehung von Phenol ohne Bakterieneinfluß, aber im intermediären Stoffwechsel, als zweifellos erscheinen lassen. Für diese Ansicht sprechen zumal rein chemische Erwägungen. Baumann (51) und Salkowski (52) haben für die Entstehung von Phenol aus dem Eiweiß folgenden chemischen Prozeß angegeben:

I $C_9H_{11}NO_3 = C_9H_{10}O_3$ (Hydroparacumarsäure) + NH_3
= Tyrosin
II $C_9H_{10}O_3 = C_8H_{10}O$ (Paräthylphenol) + CO_2
III $C_8H_{10}O + O_3 = C_8H_8O_3$ (Paraoxyphenylessigsäure) + H_2O
IV $C_8H_8O_3 = C_7H_8O$ (Parakresol) + CO_2

Damit vergleiche man nun folgende Tatsachen: Blendermann (53) gelang es, in menschlichen und tierischen Organen unter normalen Verhältnissen Tyrosin nachzuweisen, das er bei Phosphorvergiftung auch im Urin fand. Ray, Dermatt und Lusk (54) beobachteten bei gleichzeitiger Phosphor- und Phloridzinvergiftung einen gesteigerten Eiweißzerfall und als Zeichen eines solchen Tyrosin im Harn. Diese Tyrosinbildung aus Eiweiß ohne Fäulnis ist insbesondere durch die Untersuchungen von Salkowski (55), M. Jacoby (55), Magnus-Levy (56) u. a. bei der Autolyse der Organe festgestellt worden. M. Jacoby fand bei der Phosphorvergiftung eine überaus intensive Selbstverdauung der aseptisch erhaltenen Leber, wobei durch die Wirkung eines proteolytischen Ferments in der Leber Tyrosin gebildet wird; Neuberg und Richter (57) fanden es im Blut bei Leberatrophie. Demnach ist also die Entstehung der Muttersubstanz des Phenols, des Tyrosins, durch Gewebezerfall ohne Fäulnis als sicher anzunehmen. Daß aber die weiteren aus dem Tyrosin sich bildenden Produkte, die Hydroparacumarsäure und die Paraoxyphenylessigsäure in den Geweben selbst ohne Fäulnis sich bilden können, das haben die bereits erwähnten Arbeiten von Baumann und von Thierfelder und Nuttal erwiesen. Es bleibt also nur noch übrig anzunehmen, daß aus der Paraoxyphenylessigsäure das Parakresol sich in den Geweben bildet, ein Vorgang, der doch gar nichts Besonderes an sich hat. Das Parakresol aber ist, wie Baumann und Brieger (58) fanden, von den im Harn vorkommenden Phenolen der Hauptbestandteil. Damit stände auch in Uebereinstimmung, daß Blumenthal bei einer Hungernden Parakresolglykuronsäure in reichlicher Menge im Urin fand (mündliche Mitteilung). Es ist also wohl die Möglichkeit der Bildung eines Teils der im Harn vorkommenden flüchtigen Phenole im intermediären Stoffwechsel ohne Bedenken zuzugeben. In der Tat hat ja auch Blendermann bei der Phosphorvergiftung im Urin Phenolvermehrung gefunden.

Demnach glaubte ich annehmen zu dürfen, daß bei der Krebskachexie infolge des toxischen Eiweißzerfalls eine Bildung der aromatischen Substanzen in den Geweben vor sich gehe.

Ich habe 7 Fälle von Karzinom daraufhin untersucht, wobei ich die N-Zufuhr mit der Nahrung, sowie die N-Ausscheidung im Urin und Kot bestimmte. Die N-Bestimmungen der Nahrung habe ich teils selbst gemacht, teils hielt ich mich an die Angaben der Tabellen von König und Jürgensen, für die Charitékost insbesondere an die Zahlen von Klemperer (59) und Friedrich Müller (60). Die quantitative Indikanbestimmung machte ich nach der Methode von Wang in der von Ellinger (61) angegebenen Modifikation. Die

aromatischen Oxysäuren wurden nach der bereits zu Anfang erwähnten Methode bestimmt, die allerdings keine absolut genauen quantitativen Werte ergibt. Phenol wurde nach Koßler und Penny (62) bestimmt.

Die von mir gefundenen Zahlen gebe ich in nachfolgenden Tabellen wieder:

I. W. Carcinoma ventriculi.

Datum	Urin	N-Gehalt				Phenol mg	Indikan	Oxysäuren
		Nahrung g	Harn g	Kot	Bilanz			
12. 2.	2750	5,25	6,77	0,8	— 2,32	189	+ sehr stark.	Nicht bestimmt.
13. 2.	1800	7,75	5,69	0,8	+ 1,26	123		
14. 2.	600	6,18	4,80	0,8	+ 0,58	Nicht best.		
15. 2.	2100	6,82	9,07	0,8	— 3,05	161,61		
16. 2.	1300	5,90	6,11	0,8	— 1,01	109,42		
17. 2.	2500	6,75	13,10	0,8	— 7,15	91,72		
18. 2.	1650	6,70	4,27	0,8	+ 1,63	114,03		
19. 2.	1350	5,65	3,47	0,8	+ 1,48	96,83		
20. 2.	1900	7,24	7,92	0,8	— 1,54	113,56		
21. 2.	1910	6,76	5,88	0,8	+ 0,08	89,30		
22. 2.	2000	6,32	10,72	0,8	— 4,70	83,19		
23. 2.	1750	6,68	8,95	0,8	— 3,07	112,00		
Gesamtmenge		78,00	86,75	9,60		1283,00		
Durchschnitt		6,50	7,23	0,80	— 1,53	116,63		

Demnach ein täglicher N-Verlust von 1,53 g. Dabei eine Phenolausscheidung von 116,63 mg pro die. Indikan wurde nur qualitativ als sehr stark vermehrt befunden, Oxysäuren nicht untersucht.

II. Sp. Carc. ventriculi.

Datum	Urin	N-Gehalt				Phenol mg	Indikan	Oxysäuren
		Nahrung g	Harn g	Kot	Bilanz			
25. 2.	700	6,46	7,40	0,76	— 1,70	80,00	46,30	Nicht bestimmt.
26. 2.	1200	5,04	11,79	0,76	— 7,51	124,48	35,80	
27. 2.	600	5,35	6,89	0,76	— 2,30	118,93	72,40	
28. 2.	750	6,40	9,46	0,76	— 3,82	101,00	56,40	
29. 2.	750	5,85	8,82	0,76	— 3,83	108,20	48,30	
Gesamtmenge		29,10	44,36	3,80		532,60	259,20	
Durchschnitt		5,82	8,87	0,76	— 3,81	106,50	51,84	

Demnach bei einem täglichen Stickstoffverlust von 3,85 g eine Ausscheidung von 106,50 mg Phenol und 51,84 mg Indikan. Oxysäuren wurden nicht bestimmt.

III. P. Carc. mammae (ohne äußerlichen Zerfall).

Datum	Urin	N-Gehalt				Phenol mg	Indikan	Oxysäuren
		Nahrung g	Harn g	Kot	Bilanz			
9. 3.	500	4,47	4,37	0,89	— 0,79	60,00	Nicht bestimmt	68,00
10. 3.	700	4,73	4,13	0,89	— 0,29	98,82	48,30	98,40
11. 3.	600	5,20	5,01	0,89	— 0,70	89,00	56,40	65,80
12. 3.	800	4,55	5,63	0,89	— 1,97	90,36	68,30	100,60
13. 3.	600	5,00	5,14	0,89	— 1,03	80,49	96,00	92,60
14. 3.	700	4,85	5,17	0,89	— 1,21	110,29	57,50	56,40
Gesamtmenge		28,80	29,45	4,45		528,96	326,50	481,80
Durchschnitt		4,80	4,91	0,89	— 1.00	88,16	65,20	80,30

Also ein täglicher Stickstoffverlust von 1 g. Dabei eine Phenolausscheidung von 88,16 mg, Indikan 65,20 mg, Oxysäuren = 80,30 $^1/_{10}$ Na OH.

IV. R. Carc. uteri.

Datum	Urin	N-Gehalt				Phenol mg	Indikan	Oxysäuren
		Nahrung g	Harn g	Kot	Bilanz			
21. 5.	1850	8,49	8,44	0,75	— 0,70	114,99	23,68	85,10
22. 5.	1500	7,35	5,83	0,75	+ 0,77	101,58	19,20	87,00
23. 5.	1360	4,45	5,32	0,75	— 1,62	109,51	18,40	80,30
24. 5.	1650	4,82	6,83	0,75	— 2,76	136,48	17,60	125,40
25. 5.	1200	6,86	4,87	0,75	+ 1,24	99,12	16,30	84,30
Gesamtmenge		31,97	31,29	3,75		561,68	92,98	462,10
Durchschnitt		6,39	6,26	0,75	— 0,62	112.34	18,59	92,42

Dieser Fall zeigt demnach bei einem täglichen Stickstoffverlust von 0,62 g eine Phenolausscheidung von 112,34 mg. Die Indikanmenge betrug 18,59 mg. Oxysäuren 92,42 $^1/_{10}$ Na OH.

Bei derselben Patientin hatte ich ohne Berücksichtigung der Stoffwechselbilanz ca. 5 Wochen vorher die aromatischen Substanzen bestimmt und dabei gefunden:

Datum	Urin	N im Urin g	Phenol mg	Indikan	Oxysäuren
31. 3.	1000	5,06	93,60	12,80	100,00
1. 4.	1100	8,52	Missglückt	15,60	92,40
2. 4,	2100	8,34	83,49	12,60	117,40
3. 4.	1350	5,12	94,24	16,80	54,00

Wir haben also auch an diesen 4 Tagen ähnliche Zahlen für die aromatischen Substanzen wie in der obigen Tabelle.

V. Sch. Carc. ventriculi.

Datum	Urin	N-Gehalt				Phenol mg	Indikan	Oxysäuren
		Nahrung g	Harn g	Kot	Bilanz			
17. 4.	1200	9,97	8,97	0,95	+ 0,05	112,30	32,25	90,00
18. 4.	2400	8,69	8,68	0,95	— 0,94	162,86	95,68	100,00
19. 4.	1150	8,41	8,05	0,95	— 0,59	172,70	64,80	95,30
20. 4.	1200	8,55	8,43	0,95	— 0,83	129,40	39,50	100,80
21. 4.	1500	9,63	7,10	0,95	+ 1,58	119,74	30,72	78,00
22. 4.	1600	9,03	9,44	0,95	— 1,36	118,60	96,00	145,00
23. 4.	2050	8,40	7,40	0,95	+ 0,05	114,50	65,30	102,30
24. 4.	1800	8,65	9,18	0,95	— 1,48	105,00	51,00	missglückt
25. 4.	1500	7,68	7,15	0,95	— 0,42	95,00	57,32	63,80
26. 4.	1750	8,65	6,86	0,95	+ 0,84	75,80	43,20	99,50
27. 4.	1600	7,80	9,62	0,95	— 2,77	114,81	75,00	98,65
Gesamtmenge		93,46	90,88	10,45		1378,59	949,67	973,30
Durchschnitt		8,49	8,26	0,95	— 0,72	125,32	59,06	97,33

Demnach haben wir in diesem Falle einen täglichen N-Verlust von 0,72 g. Dabei werden ausgeschieden 125,32 mg Phenol; 59,06 mg Indikan; 97,33 $^1/_{10}$ Na OH Oxysäuren.

VI. O. Carc. ventriculi.

Datum	Urin	N-Gehalt				Phenol mg	Indikan	Oxysäuren
		Nahrung g	Harn g	Kot	Bilanz			
23. 3.	900	13,25	9,23	0,52	+ 3,50	55,80	12,09	39,6
24. 3.	1200	11,70	9,27	0,52	+ 1,91	66,55	18,52	115,0
25. 3.	800	10,05	6,89	0,52	+ 2,64	62,38	18,43	69,60
26. 3,	1200	12,94	10,08	0,52	+ 2,34	58,86	26,11	63,20
27. 3.	1300	10,68	9,03	0,52	+ 1,31	85,70	22,46	114,00
Gesamtmenge		58,80	44,50	2,60		329,29	97,80	401,40
Durchschnitt		11,76	8,9	0,52	+ 2,34	65,86	19,56	80,34

Dieser Fall zeigt also bei einem täglichen N-Ansatz von 2,34 g eine Phenolausscheidung von 65,86 mg, Indikanmengen von 19,56 mg und Oxysäuren von 80,34 $^1/_{10}$ Na OH.

VII. D. Carc. mammae.

Datum	Urin	N-Gehalt Nahrung g	Harn g	Kot	Bilanz	Phenol mg	Indikan	Oxysäuren
1. 8.	1450	7,24	9,13	0,75	— 2,62	53,12	Spuren, die nicht bestimmt wurden.	60,0
2. 8.	1200	7,98	5,18	0,75	+ 2,05	55,21		45,0
3. 8.	1250	6,03	6.44	0.75	— 1,16	55,50		25,0
4. 8.	1000	8,25	6,77	0,75	+ 0.73	46,80		48,0
5. 8.	1000	6,90	5,26	0,75	+ 0,89	45,24		35,40
6. 8.	1000	8,78	5,43	0,75	+ 2,60	65,00		Ging verloren
Gesamtmenge		45,18	38,21	4,50		321,88		213,40
Durchschnitt		7,51	6,37	0,75	+ 0,39	53,65		42,42

Dieser letzte Fall zeigte also bei einem täglichen N-Ansatz von 0,39 g eine Phenolausscheidung von 53,65 mg. Indikan wurde nur in ganz geringfügiger Menge ausgeschieden, für die Oxysäuren fanden sich Werte von 42,32 $^1/_{10}$ Na OH.

Was folgt also aus diesen Versuchen insgesamt? Es zeigt sich in evidentem Maße der Einfluß der Stickstoffbilanz auf die Ausscheidung der aromatischen Substanzen, ganz besonders des Phenols.

Lehrreich sind vor allem die Gegenüberstellungen von Fall V und VI, die klinisch genau dasselbe Bild des Ca. ventriculi boten. In dem einen Falle negative Stickstoffbilanz mit Phenolwerten von 125 mg, im andern Falle Eiweißansatz mit Phenolausscheidung von 65 mg. Ganz ebenso liegen die Verhältnisse im Fall III und VII beide Ca. mammae. In 5 Fällen von Krebskachexie, also wo im Organismus ein pathologischer Eiweißzerfall stattfindet, sehen wir eine tägliche Phenolausscheidung, die zwischen 90 und 125 mg variiert. Die Indikanmenge schwankt zwischen 19 mg — 65 mg. Die aromatischen Oxysäuren ergaben 80—97 $^1/_{10}$ Na OH. Dagegen sehen wir in den beiden Fällen von Krebs ohne Kachexie, also bei N-Ansatz, Phenolmengen von 53 bezw. 65 mg. Indikan einmal in Spuren, einmal in Mengen von 19 mg. Oxysäuren 42 resp. 80 $^1/_{10}$ Na OH.

Demnach zeigt sich zunächst, wie alle früheren Autoren erwähnen, kein konstantes Verhältnis der ausgeschiedenen aromatischen Substanzen zu einander. Besonders zeigen die aromatischen Oxysäuren und das Phenol keinen Parallelismus, obzwar man einen solchen eigentlich hätte vermuten sollen. Worauf das beruht, läßt sich nicht leicht erklären, Brieger (29) hat bereits früher dieselbe Beobachtung gemacht. Die aromatischen Oxysäuren zeigen insgesamt bei Karzinomatösen eine Vermehrung, die von der Kachexie nicht wesentlich beeinflußt zu werden scheint.

Indikan ist nur in einem Falle von Krebskachexie nicht vermehrt, dagegen besteht in den übrigen 4 Fällen starke Indikanurie. In beiden Fällen ohne Kachexie ist keine Indikanvermehrung zu konstatieren.

Das Phenol endlich zeigt in allen untersuchten Fällen, wenn ich die relativ geringe N-Ausscheidung und die Eiweißfäulnishemmende Nahrung berücksichtige, eine starke Vermehrung. Ich muß aber zugeben, daß dabei die vermehrte Bakterientätigkeit teils im Darm, teils in den zerfallenden Krebsmassen eine große Rolle spielt. Sie erklärt aber keineswegs die außerordentlich hohe Steigerung der Phenolwerte in den 5 Fällen von Kachexie. Die Bedingungen des geschwürigen Zerfalls sind in dem einen Fall so günstig wie in dem andern. Ferner zeigen die Fälle von Ca ventriculi, welche mit Phenolmengen im Urin von über 100 mg einhergehen, im Kot keine so erhebliche Stickstoffausscheidung, daß man von einem sehr großen geschwürigen Zerfall der Krebsmassen im Magen-Darmkanal sprechen könnte. Es bleibt mir also nur übrig anzunehmen, daß die Ursache für die um fast mehr als die Hälfte gestiegene Phenolmenge bei Kranken mit Krebskachexie diese Kachexie selbst ist, d. h. der toxische Eiweißzerfall, der zur Bildung von Phenol im intermediären Stoffwechsel führt.

Sehr lehrreich sind, wenn ich von dieser Annahme ausgehe, allerdings nur für die Indikanausscheidung die Untersuchungen von Scholz (42) in denen er zu beweisen sucht, daß bei Inanationskranken eine Indikanurie nicht vorkommt. Er hat 8 Fälle von Ca. ventriculi untersucht. 2 mal fand er Werte von 11—12 mg, also keine Vermehrung. 2 weitere Fälle zeigten vor der später vorgenommenen Gastro-Enterostomie ebenfalls keine Indikanvermehrung, obwohl Stuhlverhaltung besteht und bei der Operation starke Verwachsungen im Abdomen sich zeigen. Dagegen fand er in 2 Fällen eine enorme Indikansteigerung; diese beiden Fälle aber waren kompliziert durch Leberkarzinom. In einem weiteren Falle fand er ebenfalls hohe Werte für Indikan; auch hier fanden sich Metastasen in der Leber. Bei einem Rektumkarzinom sah er normale Werte, bei 2 weiteren Vermehrung des Indikans. Das setzte er auf Rechnung der Dickdarmstenosierung. Wir wissen aber durch die Untersuchungen von Jaffé, Salkowski u. a., daß Dickdarmstenose nie Indikanurie verursacht. Ein Fall von Karzinose des Peritoneums zeigt ebenfalls keine Indikanurie.

Diese Untersuchungen von Scholz lehren somit das gerade Gegenteil von dem, was er zu beweisen sucht. Wäre in der Tat nur die vermehrte Darmfäulnis, die Störung der Darmtätigkeit und der geschwürige Zerfall der Krebsmassen die Ursache für die Indikanvermehrung bei Karzinomatösen, so ist nicht einzusehen, warum nicht in allen den Fällen von Scholz, wo bei der Operation oder der Autopsie peritonitische Verwachsungen sich zeigten, Indikanurie auftrat, da ja doch erhebliche Störungen der Darmtätigkeit bestehen müssen. Ganz auffällig ist auch ein Fall von Scholz, wo bei geschwürigem Zerfall eines Gesichtskarzinoms keine Indikanvermehrung auftrat. Es zeigt das eben, ebenso wie die anderen Fälle, die Scholz anführt, daß der Einfluß der Darmfäulnis und des Zerfalls der geschwürigen Krebsmassen nicht ein so erheblicher ist, wie man bisher anzunehmen geneigt war. Die Fälle von Scholz, wo eine Indikanurie beim Karzinom sich zeigte, waren alle sehr vorgeschrittene Kachexien,

bei denen also ein toxischer Eiweißzerfall stattfand. Auffällig ist, daß alle seine Fälle mit Lebermetastasen Indikanvermehrung zeigen, bei denen doch von einer vermehrten Darmfäulnis nicht die Rede ist. Viel eher könnte man daran denken, daß die geschädigte Leber an der Indikanbildung wesentlich beteiligt ist.

Ein Einwand, der mir noch gemacht werden könnte, ist der, daß bei Krebskranken durch den wechselnden Gehalt des Magens an Salzsäure die Darmfäulnis wesentlich beeinflußt werden könnte. Bial hat auf der Abteilung für Krebsforschung an der I. medizinischen Klinik Untersuchungen angestellt, aus denen hervorgeht, daß auch bei Karzinom anderer Organe die Salzsäureproduktion im Magen leidet resp. ganz aufgehört hat. Allein ich habe schon darauf hingewiesen, daß sowohl meine eigenen Untersuchungen wie die anderer Autoren zeigen, daß die Darmfäulnis bei der Indikanurie von Krebskranken nicht von ausschlaggebender Bedeutung ist. Ich kann des ferneren darauf hinweisen, daß in einem Falle von Krebskachexie, wo eine enorme Vermehrung der aromatischen Substanzen im Urin zich zeigte (Fall IV), im Magen reichlich freie HCl war; daß dagegen im Falle VI die Salzsäure im Mageninhalt fehlte und dabei doch die Ausscheidung der aromatischen Substanzen geringer war als im eben erwähnten Falle. Es handelte sich hier eben nicht um Kachexie, es fand kein toxischer Eiweißzerfall statt.

Ich fasse also die Ergebnisse dieser Untersuchungen in folgendem zusammen:

1. Karzinomkranke mit negativer N-Bilanz, d. h. mit Kachexie zeigen eine weit größere Ausscheidung der aromatischen Substanzen im Urin als solche Karzinomkranke, die positive N-Bilanz, also keine Kachexie haben.

2. Diese Vermehrung der aromatischen Substanzen ist nicht nur eine Folge von vermehrten Fäulnisvorgängen, die teils im Darm, teils in den jauchig zerfallenen Krebsmassen sich abspielen. Es ist vielmehr anzunehmen, daß die im Urin von kachektischen Krebskranken beobachtete Vermehrung der aromatischen Substanzen zu einem großen Teil darauf beruht, daß infolge des bei der Krebskachexie auftretenden toxischen Eiweißzerfalls in den Geweben selbst die aromatischen Körper, also Phenol, Indol, aromatische Oxysäuren, sich bilden, d. h. daß sie auch Produkte des intermediären Stoffwechsels sein können.

Literatur.

1) J. Munk, Eulenburgs Realenzyklopädie unter „Phenol“.
2) Koßler und Penny, Zeitschrift für phys. Chemie. 17. S. 117—139.
3) Brieger, Zeitschrift für klinische Medizin. 3. S. 465 etc.
4) Strauß und Philippsohn. 40. Heft 5 und 6.
5) F. Blumenthal, Pathologie des Harns.
6) Kart, zitiert bei F. Blumenthal, Pathologie des Harns.
7) Senator, Zentralblatt für die medizinischen Wissenschaften. 1877. No. 20—22
8) Brieger, l. c.
9) Georg Hoppe-Seyler, Zeitschrift f. physiol. Chemie. 12. Bd.
10) Leo, zitiert bei Blumenthal, Pathologie des Harns.
11) Friedrich Müller, Zeitschrift für klinische Medizin. XVI. S. 495.
12) l. c.

13) Neubauer und Vogel, Analyse des Harns.
14) Literatur siehe Lewin, Zeitschr. f. diät. u. physikal. Therapie. Bd. IV. Heft 3.
15) F. Blumenthal und H. Wolf, Zeitschr. f. klin. Medizin. Bd. 52. Heft 3 u. 4.
16) Moraczewski, Zeitschrift für klinische Medizin. 33.
17) Setti, zitiert nach Maly, Jahresberichte 1899. S. 741.
18) G. Klemperer, Berl. klin. Wochenschr. 1889. No. 40. Charité-Annalen. XVI. 1891.
19) Gärtig, Dissertation. Berlin 1890.
20) Schöpp, zit. nach Maly. 1900. S. 621.
21) Braunstein, Zeitschrift für Krebsforschung.
22) von Noorden, Pathologie des Stoffwechsels. S. 466.
23) Baumann, Ber. der deutschen chem. Gesellschaft. 12. 1452. Zeitschrift für phys. Chemie. 3. S. 250.
24) Thierfelder und Nuttal, Zeitschrift für phys. Chemie.
25) Jaffé, Pflügers Archiv. 1870. S. 449. Zentralbl. f. d. med. Wissenschaften. 1872. Virchows Archiv. 70. S. 77—111.
26) Baumann und Brieger, Zeitschr. f. phys. Chemie. 3. S. 254. Baumann, ibid. I. S. 60 und Pflügers Archiv. III. S. 291.
27) Kühne und Nencki, Virchows Archiv. 39. S. 130. Berichte d. deutschen chem. Gesellschaft. VIII. S. 206, 336 u. 722. Ibid. 10, 299. Zentralblatt f. die med. Wissensch. 1878.
28) Koukol Jasnopolski, Pflügers Archiv. XII. S. 78.
29) Brieger, Zeitsch. f. klin. Medizin. 3. Bd.
30) Senator, l. c.
31) Rosenbach, zit. bei Maly, Jahresberichte. 23. S. 595.
32) Concetti, ibid. 28. S. 702.
33) Henniga, Deutsches Archiv f. klin. Medizin. 23. 271 etc.
34) Salkowski, Zentralblatt für die med. Wissensch. 1878. No. 31 u. 42 und Berichte der deutsch. chem. Gesellschaft. IX. S. 138.
35) Friedrich Müller, Berl. klin. Wochenschr. 1887. Arbeiten aus der Würzburger Klinik. II. 1886.
36) Orthweiler, Untersuchungen aus der Würzburger Klinik. II. 1886.
37) Harnack und von der Leyen, Zeitschr. f. phys. Chemie. 1900. Heft 3.
38) Lewin, Hofmeisters Beiträge. Bd. I. Heft 10—12.
39) Rosenfeld, Verh. der Karlsbader Naturforscherversammlung. 1902. Charité-Annalen. XXVII. Hofmeisters Beiträge. Bd. V. 1/2 Heft.
40) Blumenthal, Verh. der physiologischen Gesellschaft. 1901. Charité-Annalen. XXVII. Festschrift für Leyden. 1902.
41) Ellinger, Zeitschrift für physiolog. Chemie. 38 Bd.
42) Scholz, Dissertation. Königsberg 1903.
43) Friedrich Müller, Berl. klin. Wochenschr. 1887. No. 4.
44) J. Munk, Eulenburgs Realenzyklopädie unter „Phenol".
45) Senator, l. c. und Zeitschr. f. phys. Chemie. IV. 1—9.
46) J. Hoppe-Seyler, Pflügers Archiv. V. 176.
47) Baumann und Christiansen, Zeitschr. f. physiol. Chemie. II. 350.
48) Demant, Zeitschr. f. physiol. Chemie. IV. 387.
49) Lewin, Hofmeisters Beiträge. l. c.
50) Paul Mayer, ibid. l. c.
51) Baumann, Zeitschr. f. phys. Chemie. 10, 126. l. c.
52) Salkowski, l. c.
53) Blendermann, Zeitschr. f. phys. Chemie. 6, 234.
54) Ray, Dermatt und Lusk, Malys Jahresberichte.
55) Salkowski, Zeitschr. f. klin. Medizin. XVII. 77 und Zeitschr. f. physiolog. Chemie. XIII. 506. Martin Jacoby, Virchows Archiv. CLVII. 1899. Zeitschr. f. phys. Chemie. XXX. 149.
56) Magnus-Levy, Hofmeisters Beiträge. Bd. II.
57) C. Neuberg und P. F. Richter, Deutsche medizin. Wochenschr. 1904.
58) Baumann und Brieger, l. c.
59) Klemperer, Klinische Diagnostik.
60) Friedrich Müller, Zeitschr. für klinische Medizin. XVI. 495.
61) Ellinger, l. c.
62) Koßler und Penny, l. c.

XXII.

Ueber die Beziehungen zwischen Oxalsäureausscheidung und Glykosurie.

(Aus dem städtischen Krankenhause in Venedig.)

Von

A. M. Luzzatto,

Dozent der inneren Medizin an der Universität Padua.

Die Frage, welche die Beziehungen zwischen Diabetes und der sogenannten oxalsauren Diathese zum Gegenstand hat, ist schon oft von verschiedenen Seiten und nach verschiedenen Richtungen studiert worden, niemals aber, soweit mir bekannt, zu einem endgiltigen Abschluß gekommen. So haben einige alte und neuere Forscher einen solchen Zusammenhang besonders aus klinischen Gründen als bewiesen gehalten, andere dagegen ihn geleugnet, umsomehr als sie keine direkte Beziehungen zwischen einer an Kohlehydraten reichen Diät und Oxalsäureausscheidung nachweisen konnten. Wie leicht ersichtlich, verknüpft sich also unser Problem mit dem, welches die Herkunft der Oxalsäure im Harn betrifft, doch ist auch diese bisher nach sehr abweichenden Ansichten gedeutet worden. Wenn wir nämlich von der Abstammung der Oxalsäure aus den N-haltigen Substanzen und von der sogenannten alimentären Oxalurie absehen, so begegnen wir auch hinsichtlich der Herkunft dieser Säure aus den Kohlehydraten ziemlich verschiedenen Anschauungen.

Die Umwandlung des Traubenzuckers in Oxalsäure ist nicht nur theoretisch möglich, sondern auch tatsächlich nachgewiesen, da nach Kühne (1) die langsame Oxydation der Glukose durch Salpetersäure Oxalsäure ergeben kann. Deswegen haben Kühne selbst, Lehmann, sowie Julius Vogel (2) angenommen, daß dieselbe aus einer unvollvollständigen Verbrennung des Zuckers im Organismus entstehen kann. Mit derselben Annahme stimmen die Versuche von Burggraeve (3) völlig überein, welcher im Harne von nur mit Fleisch ernährten Hunden keine Oxalsäure nachweisen konnte, die aber nach Zusatz von großen Mengen Zuckers zu der Kost sofort im Urin erschien. Diese Hypothese fand eine mächtige Stütze in den klinischen Beobachtungen von Cantani (4). Dieser Forscher hat nämlich verschiedene (mehr als 20) Fälle gesehen, wo eine erhebliche Ausscheidung

von Oxalsäurekristallen nach langdauerndem Ueberschuß von Kohlehydraten auftrat; quantitative Bestimmungen sind, soweit ersichtlich, niemals vorgenommen worden, sondern der Verf. hat sich immer auf den mikroskopischen Befund beschränkt. Nach ausschließlicher Fleischdiät verschwanden die Kristalle regelmäßig, um nach Kohlehydratgenuß in jedem Falle wieder zu erscheinen. Nur nach längere Zeit hindurch fortgesetzter Fleischdiät konnten mäßige Mengen von Zucker oder Amylazeen vertragen werden, ohne die Erscheinung von Kalkoxalatkristallen im Urin zu erzeugen. Das trifft aber nach Cantani nicht für sämtliche Individuen zu; man muß dagegen eine besondere Prädisposition, eine sogenannte Oxalsäurediathese annehmen. Cantani selbst hat nämlich nachgewiesen, daß viele gesunde Personen große Mengen von Sirup oder von stärkehaltigen Speisen genießen dürfen, ohne daß eine übermäßige Zahl von Kalkoxalatkristallen im Harn erscheint; oft findet man sogar keine Spur davon. Deswegen nimmt er nicht eine einfache quantitative Stoffwechselanomalie an (unvollständige Verbrennung der Kohlehydrate), sondern eher eine echte qualitative Störung, bei der eine Abweichung von der normalen Zuckerumwandlung besteht. Diese Anomalie würde übrigens auch in einer durch Mißbrauch der Kohlehydrate erzeugten funktionellen Erschöpfung des Organismus ihren Grund finden. Theoretisch steht Cantani auf dem Standpunkte, daß das unzweifelhafte Auftreten von Oxalsäure im Harn nach ausschließlichem Fleischgenuß seine Erklärung in einer unvollständigen Verbrennung der Kohlehydratengruppe der Eiweißstoffe findet.

Einige Jahre später konnte Petteruti (5) (der auch quantitative Bestimmungen ausgeführt hat) die Angaben von Cantani nicht bestätigen. Er fand nämlich, sowohl am Menschen wie am Hunde, daß die ausschließliche Fleischkost eine schon bestehende Oxalurie nicht zum Verschwinden bringen kann, da in vielen seiner Fälle die Oxalurie nach Fleischdiät erst eintrat, um bei gemischter Kost nachzulassen. Wo die Oxalsäureausscheidung schon bestand, hatte bei N-reicher Diät ihre Größe zugenommen. Es ist aber nicht zu leugen, daß auch unter gemischter und kohlehydratereicher Ernährung Oxalsäure im Urin fortbestehen kann.

Wesley Mills (6), welcher unter Salkowskis Leitung gearbeitet hat, fand (beim Hunde) die höchste Ausscheidung von Oxalsäure nach Fleischdiät; dagegen sah er keine nachweisbaren Beziehungen zu der Kohlehydratenzufuhr.

Haas (7) hat dagegen bei einem mit erheblicher Oxalsäureausscheidung behafteten Patienten eine Vermehrung dieser Substanz nach Genuß von Kohlehydraten konstatieren können; er hält sich aber nicht für berechtigt, die Oxalsäure als Zwischenprodukt der unvollständigen Verbrennung der Kohlenhydrate zu betrachten, da dieselbe trotz langdauernder Fleischkost bestehen blieb und die ausgeschiedene Menge, auch unter derselben Kost, erheblich schwankte.

Zu ganz negativen Resultaten sind die genauen Untersuchungen von Lüthje (8) und besonders die von Stradomsky (9) gekommen, welcher auch im Salkowskischen Laboratorium gearbeitet hat. Er

fand nämlich, daß die höchste Oxalsäureausscheidung bei einer fleischreichen, die geringste bei einer kohlehydratenreichen, eine mittelmäßige bei einer fettreichen Kost stattfindet.

Die Frage nach der Abstammung der Oxalsäure aus den Kohlehydraten scheint also auf der Basis der sehr genauen Versuche der letzten Zeiten für den normalen Menschen negativ beantwortet zu sein. Wir sind aber meiner Meinung nach nicht berechtigt, solche am normalen Menschen erhobenen Befunde weder auf die Fälle mit übermäßigem Genuß von Kohlehydraten und noch weniger auf den Diabetes selbst zu übertragen. Die Arbeiten von Paul Mayer (10) haben besonders die erste Seite von der Frage in ein neues Stadium treten lassen. Dieser Forscher ist nämlich von dem Standpunkte ausgegangen, daß man, um die intermediären Oxydationsprodukte eines Kohlehydrates zu ermitteln, diese in solcher Menge dem Tierkörper einverleiben muß, daß ein Teil derselben im Urin unverbrannt wieder erscheint; dann wird ein anderer Teil auf irgend einer Zwischenstufe Halt machen und ausgeschieden werden. So erklärt sich der scheinbare Widerspruch zwischen den Angaben Mayers und den der schon zitierten Autoren. Bei den letzten waren die Kohlehydrate in verhältnismäßig beschränkten Mengen eingeführt, und deswegen auch völlig verbrannt. Eine vermehrte Oxalsäureausscheidung war also nur bei unvollständiger Oxydation, nämlich wenn alimentäre Glykosurie eintrat, zu erwarten. P. Mayer konnte tatsächlich beim Kaninchen nach Einfuhr von 40 g Traubenzucker eine erhebliche Vermehrung der Oxalsäure (und der gepaarten Glukuronsäure) nachweisen. Aehnliches hat auch Hildebrand (11) beim Hunde beobachtet. Auch bei den ersten Oxydationsstufen der Glukose, wie den Kohlehydratsäuren (Glukuronsäure, Zuckersäure) und in den untersten Gliedern der Zuckerreihe (wie Aethylenglykol) hat P. Mayer eine Verbrennung über Oxalsäure nachgewiesen. Es wäre also wohl möglich, daß bei der Oxydation des Zuckers ein Teil seinen Weg über die Glukuronsäure nimmt und daß von der gebildeten Glukuronsäure wiederum ein Bruchteil über Oxalsäure verbrannt wird (P. Mayer). Aus diesen Gründen könnte man wohl erwarten, daß bei der alimentären Glykosurie und beim Diabetes (besonders bei den leichten Formen, wo nur ein Teil des einverleibten Zuckers im Urin wiederscheint) neben der von P. Mayer nachgewiesenen Glukuronsäureausscheidung auch eine Oxalsäurevermehrung stattfinden kann.

Schon in einer sehr entfernt liegenden Zeit hat man von Beziehungen zwischen Diabetes und oxalsaurer Diathese gesprochen (Prout (12) 1825). Fürbringer (13) sah bei einem Falle von Diabetes vermehrte Oxalsäureausscheidung, welche in demselben Maße anstieg, wie die Glykosurie abnahm. Senator (14) hält die Oxalurie für die häufigste Komplikation von Diabetes. Cantani glaubt, daß Oxalurie und Glykosurie innig verbunden sind, z. B. konnte er (nur mikroskopisch) vermehrte Oxalsäureausscheidung bei den Diabetikern auftreten sehen, bei denen nach geeigneter Diät die Glykosurie kaum verschwunden war. Das war besonders der Fall, als der Patient zu früh zur gemischten Diät übergehen wollte; in einigen Fällen war

gerade ein abwechselndes Vorkommen von Oxalurie und Glykosurie vorhanden; manchmal konnte man beim Vater Diabetes, bei dem Sohne oxalsaure Diathese konstatieren. Aehnliches hat auch Neidert (15) beobachtet. Petteruti hat bei zwei Fällen von Diabetes mellitus vermehrte Oxalsäureausscheidung (nur mikroskopisch) beim Verschwinden oder Abnehmen der Glykosurie konstatieren können; niemals dagegen eine Umwandlung der oxalsauren Diathese zum Diabetes. Naunyn (16) hat häufig Oxalurie bei leichten Diabetesfällen gefunden, wenn infolge diätetischer Maßnahmen der Zucker aus dem Urin beinahe oder gänzlich schwand (vikariierendes Verhältnis zwischen Zucker- und Oxalsäureausscheidung?). Bei einem seiner Fälle (übrigens durch Ikterus kompliziert) betrug die tägliche Ausscheidung dieser Substanz 1,2 g.

Moraczewski (17) hat in 3 Fällen von Diabetes mellitus sehr genaue Harnanalysen (nach Salkowski) ausgeführt. Dabei hat er gefunden, daß die Oxalsäureausscheidung bei dieser Krankheit nicht notwendig vermehrt ist, obwohl die Mengen dieser Substanz ziemlich hoch sein können. Bei Fleischnahrung nimmt die ausgeschiedene Oxalsäure zu, um bei Kohlehydratendiät abzunehmen. Es besteht also kein konstanter Parallelismus zwischen Glykosurie und Oxalsäureausscheidung, welche gar nichts Spezifisches für den Diabetes darstellt, sondern eher an individuelle Eigentümlichkeiten des Stoffwechsels gebunden zu sein scheint. — Es wäre endlich nicht ausgeschlossen, daß eine pathologische Oxalsäurevermehrung Diabetes erzeugen könnte (Kobert und Kuttner, Brohl [18]), was aber von Caspari und Nathusius (19) geleugnet wird. Lewin (20) hält dagegen die Oxalurie bei den Diabetikern für die Ursache und nicht, wie P. Mayer, für die Folge der Glukuronsäureausscheidung; er stützt sich nämlich auf die Versuche von Harnack und Else von der Leyen (21), welche eine vermehrte Indikanausscheidung nach Oxalsäurezufuhr nachgewiesen haben; die Glukuronsäure würde sich folglich nur als Paarling des Indoxyls im Harne finden.

Bei den folgenden Untersuchungen habe ich den Zweck verfolgt, systematisch bei einer Reihe von Diabetesfällen, die Oxalsäureausscheidung zu studieren. Das ist, soviel ich weiß, von keinem der oben zitierten Forscher ausgeführt worden, da die meisten sich auf den Nachweis von zahlreichen Kalkoxalatkristallen im Harn beschränkt haben, was, wie es besonders Klemperer und Tritschler (22) hervorgehoben haben, keineswegs einer vermehrten Menge entspricht. Andere, wie z. B. Fürbringer, sprechen nur von einem einzigen Falle, wo übrigens die Bestimmung nach der alten ungenauen Methode von Neubauer ausgeführt wurde. Die einzige diesbezügliche Arbeit, bei der die Salkowskische Methode gebraucht wurde, ist die von Moraczewski; hier aber ist es sehr schwer, ein ganz sicheres Urteil über die ausgeschiedene Oxalsäuremenge auszusprechen, da die sehr reiche Kost immer sehr große Mengen von oxalsäurehaltigen Speisen (Tee, Kohle) enthielt, und da eine alimentäre Oxalurie nach den Untersuchungen von Pierallini (23) und Stradomsky allgemein angenommen wird. Es ist wohl richtig, daß an den Tagen mit prävalierender Vegetabilienkost, die Oxalsäureausscheidung eher fiel als

zunahm; man muß aber bedenken, daß bei den sehr verschiedenen Verhältnissen der Absorption dieser Substanzen im Darme, große Mengen davon in den genossenen Speisen immer eine erhebliche und nicht gut berechenbare Fehlerquelle bilden können.

Ich habe dagegen immer während der Versuchsperiode, völlige Karenz von Gemüsen, Tee und Aehnlichem verlangt; nur nach genauer Durchführung dieser Maßregeln konnte ich mich für berechtigt halten, meine Resultate zu verwerten. Damit wollte ich nämlich zuerst eine Einsicht in die Oxalsäureausscheidung bei verschiedenen Diabetesfällen erlangen; zweitens war es meine Absicht, zu untersuchen, wie sich dieselbe beim Vorhandensein und Abwesenheit von Zucker im Harne, und besonders bei unvollständiger Zuckerverbrennung verhält. Zu diesem letzten Zwecke habe ich bei leichten oder mittelschweren Diabetesfällen durch Fleischdiät den Zucker aus dem Harn verschwinden lassen; dann durch Einführung einer bestimmten Menge Glukose dieselbe wieder erscheinen lassen; wenn (was stets der Fall war) bei fortgesetzter Beobachtung nur ein Teil davon wieder im Harne erschien, so konnten wir von einer unvollständigen Verbrennung (vielleicht besser Ausnützung) der Glukose sprechen und die intermediären Stoffwechselprodukte (im Sinne von Paul Mayer) bestimmen.

Die soeben auseinandergesetzte Versuchsanordnung habe ich aus äußeren Gründen nur bei 5 meiner 11 Fälle ausführen können; bei den 6 übrigen habe ich mich mit einfachen Bestimmungen während der Periode der Glukoseausscheidung begnügen müssen; da aber die Resultate untereinander und mit denen der genaueren Untersuchungen völlig übereinstimmten, so habe ich mich für berechtigt gehalten, auch dieselben mitzuteilen. Dazu habe ich eine genaue Versuchsanordnung bei einem Falle von alimentärer Lävulosurie und einem Versuch am Hunde ausführen können. Dagegen habe ich vereinzelte Bestimmungen bei einem Falle von habitueller Glukuronsäureausscheidung und einem von Laktosurie nach unterbrochener Laktation ausgeführt.

Die Bestimmungen sind immer (außer einem Falle von diabetischen Koma) wenigstens an der 24stündigen Menge, öfters auch an größeren Mengen ausgeführt worden. Die Glukosebestimmung geschah nach der gewöhnlichen Titrationsmethode, die N-Bestimmung nach Kjeldahl; die Oxalsäurebestimmung habe ich auf 500 ccm Harn, fast immer doppelt ausgeführt und zwar teils nach der ursprünglichen Methode von Salkowski (Konzentrierung mit HCl), teils nach dem modifizierten Verfahren von Barth und Autenrieht (24). Ich bin der Art verfahren, um die Oxalursäure[1]) nebst der Oxalsäure zu bestimmen, und um andererteils nicht jene Bruchteile von Oxalsäure zu verlieren, welche manchmal, wie ich schon an einem anderen Orte hervorgehoben habe (25), nach Konzentrierung mit HCl, der Aetherextraktion entgehen. Ich habe stets die höchste Zahl als die definitive gehalten,

1) Es scheint mir nicht unwichtig, hier zu bemerken, daß ich im Laufe dieser Untersuchungen, ziemlich oft auch im Menschenharne die Oxalursäure, oder besser gesagt, die durch Kochen mit HCl abspaltbare Form der Oxalsäure, gefunden habe, was die Ergebnisse meiner früheren Untersuchungen (25) bestätigt und erweitert.

nachdem ich mich überzeugt hatte, daß keine oder nur minimale Spuren von Phosphorsäure und Eisen dem veraschten Niederschlage beigemengt waren.

Versuche.

I. G. M., 26jähriges Mädchen, Pankreasdiabetes (bei der Sektion wird sehr ausgesprochene Pankreassklerose mit völligem Schwund der Langerhansschen Inseln konstatiert). Seit einem Jahre starke Abmagerung mit Kräfteverfall; Appetit sehr ausgesprochen, Polydipsie und Polyurie. Objektiv nichts Abnormes, außer einer sehr auffallend zurückgebliebenen, fast infantilen Entwicklung. Körpergewicht 34,700 kg.

Während 3 Tagen (5., 6., 7. Novbr. 1903) bekommt sie folgende Kost: 100 g Fleisch, 270 g Brot, 150 g Milch, 150 g Kaffee, 100 g Reissuppe. Die Harnmenge der 3 Tage wird sorgfältig mit Kampher konserviert und es werden Doppelbestimmungen mit der gesamten Menge ausgeführt. Die für 24 Stunden erhaltene Mittelwerte sind folgende:

Harnmenge	Glukose	N	Oxalsäure[1])
5123	202,87	16,75	0,0081.

Mäßige Mengen Aceton. Einige Tage später deutliche Symptome von diabetischen Koma, dem die Patientin am 14. 11. 03 erliegt.

II. 50jähriger Mann ohne anamnestische Angaben. Coma diabeticum. Die Harnuntersuchung ist nur während des komatösen Zustandes ausgeführt worden. Da der Patient den Urin unwillkürlich läßt, so muß man auf die 24 stündige Menge verzichten und nur die vorhandenen 650 ccm untersuchen; deswegen sind folgende Zahlen auf 1 Liter Harn berechnet:

Spez. Gewicht	Glukose	Oxalsäure
1032	29	0,0012

Ziemlich große Mengen Azeton und Azetessigsäure.

III. Mittelschwerer Diabetes. 40jährige Frau. Seit 3 Monaten Husten, Abmagerung, Hunger, leichte Polydipsie. Objektiv nichts Abnormes außer einem beginnenden Spitzenkatarrh rechts. Körpergewicht, 48 kg.

Am 10.—11.—12. Januar erhält die Patientin folgende Diät: 50 g Fleisch, 1 Ei, 60 g Reissuppe, 100 g Brod, 150 g Milch, 150 Kaffee.

Folgende Zahlen sind für die 24 stündige Ausscheidung berechnet, nach mit der 3 tägigen Menge ausgeführten Bestimmungen:

Harnmenge	Spez. Gewicht	Glukose	N	Oxalsäure
1250	1041	77,06	7,5	Spur.

Am 15.—16. Januar vollständige Entfernung der Kohlenhydrate, 100 g Fleisch, 500 g Milch, 3 Eier. Es wird die 48 stündige Menge untersucht und die gefundenen Werte auf 24 Stunden berechnet.

1) Die Bestimmung ist jedesmal mit einem Liter Harn ausgeführt worden.

Harnmenge	Spez. Gew.	Glukose	N	Oxalsäure
1012	1016	0	7,99	Spur.

Nach einigen Tagen werden der Patientin bei gleichbleibender Diät 100 g Rohrzucker (id est 200 g Glukose) verabreicht. Die Resultate, welche sich auf die 24 stündigen Mengen beziehen, sind in der folgenden Tabelle dargestellt:

	Harnmenge	Sp. Gew.	Glukose	N	Oxalsäure
Vorperiode	1400	1020	0	10,89	Spur
Hauptperiode (200 g Glukose)	1700	1021	5,36	11,34	Spur
Nachperiode	1250	1016	0	—	Spur

Patientin bleibt monatelang in demselben Zustande; die Glukose verschwindet bei strenger Diät, um nach jedem kleinen Fehler wieder zu erscheinen. Ende Juni werden ihr 150 g Glukose verabreicht und der Harn des folgenden Tages untersucht:

Harnmenge	Spez. Gewicht	Glukose	Oxalsäure
1110	1025	7,39	Spur

Die üblichen Reaktionen der Glukuronsäure (Salzsäure-Anilin und Salzsäure-Orcin) fallen nach längerem Kochen positiv aus.

IV. Leichte Glykosurie bei starker Hautpigmentierung und Kräfteverfall. (Addison? Broncediabetes?) Der Fall betraf einen 50 jährigen Mann, der bald darauf starb. Keine Sektion. Während zwei Tage gemischte Diät unter Vermeidung der oxalsäurereichen Speisen. Folgende Werte sind aus der 48 stündigen Menge vermittelt und auf 24 Stunden berechnet:

Harnmenge	Harnstoff	Glukose	Eiweiß	Oxalsäure
3500	28,98	Deutliche Spuren	Spur	0,0168

V. 60 jähriger Mann. Leichte Diabetesform mit Arteriosklerose; ab und zu Furunkulose und Anfälle von Angina pectoris. Mäßige gemischte Diät. 48 stündige Menge untersucht, Zahlen auf 24 Stunden berechnet. Einige Tage später fast ausschließliche Eiweißdiät, nur etwas Milch und Brot.

Harnmenge	Spez. Gewicht	Glukose	Oxalsäure
1650	1032	27,48	0,0132
1675	1026	2,78	0,0190

VI. Leichte Glykosurie bei einem mit Nephritis behafteten sehr fettsüchtigen, 45 jährigen Manne. Diät: 2 Suppen (sehr reich an Kohlehydraten) — 2 Brötchen, — 4 Eier, — 150 g Fleisch — 600 g Milch, — 1400 g Wein.

Aus äußeren Gründen konnte man nur die 24 stündige Menge untersuchen.

Harnmenge	Spez. Gewicht	Glukose	Oxalsäure
3000	1011	Spur	Spur

VII. 65 jähriger Mann; leichte Glykosurie ohne ausgesprochene Beschwerden; gemischte Kost; man untersucht die 24 stündige Menge:

Harnmenge	Spez. Gewicht	Glukose	Oxalsäure
1500	1025	0,75	0,0265

VIII. 71 jähriger Mann. Mittelschwerer Diabetes und Arteriosklerose. Mäßige Abmagerung. Diät: 500 g Milch, 2 Eier, 60 g Brot, 100 g Wein; dazu eine nicht bestimmte Menge Kuchen, die der Patient heimlich aß. Urin von 48 Stunden untersucht und auf 24 Stunden berechnet:

Harnmenge	Sp. Gew.	Glukose	Oxalsäure
825	1025	20,62	Spur

Kein Azeton.

Einige Tage später wird der Urin durch Entfernung der Kohlehydrate aus der Kost zuckerfrei gemacht; die Untersuchung geschah zu Perioden von je 48 Stunden, vor, während und nach der Verabreichung von 100 g Glukose. Zahlen immer auf 24 Stunden berechnet. Glukuronsäurereaktionen immer negativ ausgefallen.

	Harnmenge	Sp. Gew.	Glukose	N	Oxalsäure
Vorperiode . . .	1150	1008	Spur	5,47	0
Hauptperiode (100 g Glukose) . . .	580	1009	1,345	2,33	0
Nachperiode . . .	650	1011	0	3,52	0

IX. Leichter Diabetes bei einem 45 jährigen Manne. Ischias rechts; Durstgefühl sehr ausgesprochen; sonst keine Beschwerden. Diät: 100 g Fleisch, 270 g Brot, 150 g Milch, 100 g Reissuppe. Die Untersuchung der 24 stündigen Menge ergibt:

Harnmenge	Sp. Gew.	Glukose	N	Oxalsäure
1000	1028	6,66	14,56	0

Nach einigen Tagen wird die Diät folgendermaßen zusammengesetzt: Fleisch 300 g, Milch 1000 g, 4 Eier. Die Harnuntersuchung (24 Stunden) ergibt:

Harnmenge	Sp. Gew.	Glukose	N	Oxalsäure
1600	1020	0,88	19,71	0

Dieselbe Diät plus 100 g Glukose ergibt:

Harnmenge	Sp. Gew.	Glukose	Oxalsäure
1100	1016	Spur	0

Glukuronsäure niemals nachweisbar.

X. Mittelschwerer Diabetes bei einem 60 jährigen Manne mit nervösen Beschwerden. Mischdiät. Die Untersuchung der 24 stündigen Menge ergibt:

Harnmenge	Sp. Gew.	N	Glukose	Oxalsäure
2050	1022	11,48	23,26	0

Azeton reichlich vorhanden, keine Glukuronsäure.

XI. Leichter Diabetes bei einer 40jährigen Frau. Nervöse Beschwerden; Stomatitis; gemischte Kost. Untersuchungen mit der 48stündigen Menge ausgeführt, auf 24 Stunden berechnet:

Harnmenge	Sp. Gew.	Glukose	Oxalsäure
2310	1019	11,55	0
Nach Eiweisskost:			
2175	1013	0	0,0069[1])

XII. Alimentäre Lävulosurie bei einem mit Leberzirrhose behafteten 60jährigen Manne. Diät. 500 g Milch, 50 g Fleisch, 200 g Kohlehydrate (Brot und Suppe), 1 Ei. Während der Hauptperiode 150 g Lävulose; 48stündige Mengen untersucht; Zahlen auf 24 Stunden berechnet:

	Harnmenge	Sp. Gew.	Reduktion	Oxalsäure
Vorperiode . .	500	1026	0	0,0133
Hauptperiode . .	500	1027	deutlich	0,0096
Nachperiode . .	510	1026	0	0,0032

XIII. Ein Hund von 11 300 g Gewicht wird während 6 Tagen mit 300 g Fleisch und 3 Brötchen gefüttert. Am dritten Tage werden ihm 5 mg Adrenalin Park und Davis subkutan eingespritzt. Am Ende des Versuches wiegt das Tier 12 200 g. Die folgenden Zahlen sind auf die 24stündige Menge berechnet:

	Harnmenge	Sp. Gew.	N	Reduktion	Oxalsäure
Vorperiode . .	550	1030	12,19	0	0,0653
Hauptperiode .	450	1035	10,17	deutlich	0,0324
Nachperiode .	600	1029	10,31	0	0,0366

Glukuronsäure nicht nachweisbar.

XIV. 29jähriger Mann; ganz gesund. Regelmäßige Ausscheidung von Glukuronsäure (verzögerte Reduktion, keine Gärung, Orcin- und Anilinproben sehr deutlich). Starke Indikanurie. Sehr reiche gemischte Kost; Kohlehydratemenge sehr groß. Untersuchung auf die 48stündige Menge ausgeführt und auf 24 Stunden berechnet:

Harnmenge	Sp. Gew.	Reduktion	Oxalsäure
1105	1024	0,68	0,0265

XV. Laktosurie nach unterlassener Laktation bei einer 21jährigen Frau, bei der übrigens nur leichtes rheumatisches Fieber besteht. Deutliche Reaktion von Laktose. (Essigsaures Kupfer wird nur nach vorausgegangener Inversion des Harnes reduziert.) Diät: 500 g Milch, 60 g Reissuppe und Brot, 2 Eier. 72stündige Urinmenge untersucht; Zahlen auf 24 Stunden berechnet:

Urinmenge	Sp. Gew.	Reduktion	Oxalsäure
1000	1021	4,1	0,0134

Wollen wir jetzt aus diesen Versuchen einige Schlußfolgerungen ziehen, so dürfen wir zuerst sicher sagen, daß bei keinem der unter-

1) Der veraschte Niederschlag enthält Phosphorsäure und Eisen.

suchten Fälle irgend eine beträchtliche Zunahme der Oxalsäureausscheidung zu konstatieren war.

Wollen wir als durchschnittliche tägliche Ausscheidung der Oxalsäure den von Stradomsky gefundenen Wert von 0,015 g halten, so würden wir bei zwei meiner Fälle, wo die tägliche Ausscheidung 26 mg betrug, eine deutliche Vermehrung vor uns haben. Wir müssen aber bedenken, daß auch bei den so genauen Stradomskyschen Untersuchungen ein solcher Mittelwert öfter überschritten wird; z. B. sind Zahlen, wie 0,0180 bis 0,0197 bei einer seiner Versuchspersonen, gar nicht so selten; ja nach Gelatinegebrauch sind auch Zahlen wie 0,0245 angegeben; man muß dazu überlegen, daß nach Moraczewski 2—3 mg mehr oder weniger innerhalb der Grenzen von Analysefehlern liegen und daß vielleicht die individuellen Schwankungen etwas weiter sind als die von Stradomsky nur für 3 Individuen ermittelten Grenzen. Deswegen glaube ich mich berechtigt, auch für diese zwei extremen Zahlen höchstens von einer Tendenz zur Oxalsäurevermehrung, nicht von einer deutlich erhöhten Oxalsäureausscheidung zu sprechen. Uebrigens werde ich auf einen der Fälle, bei dem es sich nicht um Glukose, sondern nur um Glukuronsäure handelte, zurückkommen.

Bei sämtlichen übrigen Fällen war die Oxalsäureausscheidung als normal, oder sehr oft als unternormal zu betrachten; bei einigen Individuen war überhaupt keine Oxalsäureausscheidung zu konstatieren. Das gilt sowohl für die sehr schweren, mit Koma beendigten Krankheitsformen (Fälle 1 und 2), wie für die sehr leichten, mehr als Glykosurie wie als Diabetes zu deutenden Fälle, wie endlich auch für mittelschwere Erkrankungen. Man könnte nämlich den negativen Befunden bei den sehr schweren Fällen einwenden, daß dabei der ganze Vorrat von Glukose unverbrannt ausgeschieden wird, und daß deswegen keine intermediären Stoffwechselprodukte entstehen können; wie schon gesagt, haben verschiedene Forscher (Cantani, Petteruti, Naunyn) die vermehrte Oxalsäureausscheidung, besonders bei leichten Fällen und als der Zucker aus dem Harne zu verschwinden im Begriffe war, beobachtet. Wenn aber auch bei leichten Fällen die Oxalsäureausscheidung, wie ich es gesehen habe, ganz gering ist oder vollständig fehlt, so muß man auch diesen Einwand fallen lassen. — Eine vermehrte Ausscheidung dieser Substanz scheint also bei den verschiedenen Diabetesformen, wenn überhaupt vorhanden, doch wenigstens selten zu sein.

Auch bei drohendem oder schon ausgebildetem Koma ist die Oxalsäuremenge nicht vermehrt, was bei dem dabei stattfindenden, abnormen Eiweißzerfall, mir sehr auffallend und wichtig erscheint.

Jetzt frägt es sich nun, wie und ob meine negativen Resultate mit den positiven anderer Forscher in Einklang zu bringen sind. Ich halte mich zuerst für berechtigt, die älteren Angaben von Cantani, Petteruti und Anderen, welche keine Bestimmungen, sondern nur mikroskopische Schätzungen ausgeführt haben, aus schon erörterten Gründen bei Seite zu stellen. Viel schwieriger zu deuten sind dagegen die Resultate von Fürbringer und Moraczewski, welche quantitativ

gearbeitet und sehr hohe Zahlen gefunden haben. Den Angaben Fürbringers könnte man vielleicht einwenden, daß die Bestimmungen nach der alten, ungenauen Methode von Neubauer ausgeführt wurden und überhaupt, daß es sich um einen einzigen Fall handelt; gegen die Moraczewskischen Untersuchungen könnte man vielleicht den Einwand machen, daß er garnicht dafür gesorgt hat, daß die Kost seiner Patienten frei von oxalsäurereichen Speisen wäre; im Gegenteil hat er große Mengen von Kohl (600 bis 1800 g) und Tee (bis 1 Liter) verabreicht. Deswegen sind seine Versuche in diesem Sinne als nicht genau und einwandfrei zu bezeichnen. Inwieweit aber die sehr große (bis mehr als 2 g täglich) Oxalsäureausscheidung bei einem seiner Fälle von der Kost abhängig sein kann, ist meiner Meinung nach sehr schwer zu sagen. Wenn wir nämlich auf der Basis von den Angaben von Pierallini und Stradomsky über alimentäre Oxalurie und von Cipollina (26) über den Oxalsäuregehalt von Kohl irgend einige Schlüsse darüber zu ziehen versuchen, so werden wir sehr leicht damit die zwei ersten Fälle von Moraczewski erklären, wo die Ausscheidung 30 mg pro die nicht übertraf. Ein Kilogramm Weißkohl enthält nach Cipollina 0,206 g Oxalsäure; folglich werden 600 g 0,1236 g enthalten; nach Pierallini und Stradomsky wird höchstens die Hälfte der eingeführten Oxalsäure durch den Urin ausgeschieden, was 0,0618 g ausmachen würde, also wie ersichtlich, viel mehr als die tatsächlich ausgeschiedene Menge. Das trifft aber nur für die zwei ersten Individuen, nicht aber für das dritte zu. Wollen wir auch nach Pierallini die in einem Liter Tee enthaltene Menge Oxalsäure zu 0,0630 g berechnen, die schon erwähnten 0,1236 g (600 g Kohl) addieren und annehmen, daß die Hälfte dieser Summe, also 0,0933 g Oxalsäure durch den Harn ausgeschieden war, so sind wir trotzdem von den in einem Tage ausgeschiedenen 2363 mg noch sehr weit entfernt.

Also, während die zwei ersten Versuche von Moraczewski, wenn wir die für solche Untersuchungen unzweckmäßige Kost in Rechnung ziehen, mit den meinigen übereinstimmen, so darf man das für den dritten nicht sagen, wo, wie bei Fürbringer, unzweifelhaft die Oxalsäureausscheidung hochgradig vermehrt war. Ob aber dieselbe in irgend einer ursächlichen Beziehung mit dem Diabetes stand, ist recht schwer zu sagen; ich darf nur betonen, daß solche Fälle sicher nicht die Regel, sondern die Ausnahme bilden; höchstwahrscheinlich handelt es sich, wie es Moraczewski annimmt, um individuelle Eigenschaften des Stoffwechsels (wie z. B. die Alkaptonurie und die Cystinurie), welche für Diabetes nicht spezifisch sind und diese Krankheit aus noch unbekannten, vielleicht zufälligen Gründen, begleiten.

Und nun zum zweiten, sehr wichtigen Teile unserer Aufgabe, nämlich: wie verhält sich die Oxalsäureausscheidung bei den Diabetikern mit unvollkommener Zuckerausnützung? Ich glaube, daß wir besonders aus dem Grunde der Fälle III, V, VIII, IX, XI die Regelmäßigkeit, wenn nicht die Möglichkeit einer pathologischen Oxalurie als Ausdruck einer unvollkommenen Zuckerverbrennung leugnen dürfen. Das ist bei den Fällen III, VIII, IX, wo keine oder

fast keine Oxalsäureausscheidung zu demonstrieren war, besonders ausgesprochen. Bei den Fällen V und XI war eine leichte Oxalsäurevermehrung beim Verschwinden oder Nachlassen der Glykosurie vorhanden. Die Unterschiede sind aber so gering, daß sie sich mit der vorwiegenden Fleischkost (welche bekanntlich nach Stradomsky die höchsten Werte der Oxalsäureausscheidung liefert) sehr gut erklären lassen. Uebrigens hat Moraczewski bei einem seiner Fälle durch Fleischdiät sowohl Glukose wie Oxalsäurevermehrung beobachtet, wobei wir gewiß nicht von unvollständiger Zuckerverbrennung sprechen dürfen. Höchst wahrscheinlich sind nach derselben Weise (nämlich durch vermehrten Fleischgenuß) auch die Beobachtungen von anderen Forschern (Moraczewski, Naunyn, Fürbringer, Cantani) zu deuten, welche beim Nachlassen der Glykosurie erhöhte Oxalsäureausscheidung beobachtet haben. Jedenfalls hat auch Moraczewski keine konstante Beziehungen zwischen Oxalsäure und Glukoseausscheidung nachgewiesen was sicher gegen die Annahme eines innigen Zusammenhanges zwischen den beiden Substanzen spricht.

Auch beim Individuum mit alimentärer Lävulosurie habe ich ganz negative Resultate bekommen, indem trotz des unzweifelhaften Erscheinens von Spuren Zuckers im Harn, eher eine Verminderung als eine Vermehrung der Oxalsäureausscheidung zu konstatieren war. Dasselbe gilt auch für die Adrenalinglykosurie des Hundes, wo auch wegen der von Zuelzer (27) und Metzger (28) nachgewiesenen Hyperglykämie, eine unvollständige Ausnützung der Kohlehydraten anzunehmen ist. Dagegen würde ich der normalen Oxalsäureausscheidung während der Laktosurie keinen großen Wert legen, da nach Voit (29) der durch die Gefäße im Organismus eingedrungene Milchzucker ganz intakt ausgeschieden wird.

Was endlich die Glukuronsäureausscheidung betrifft, so habe ich diese Substanz nur im Falle III und zwar nach unvollständiger Zuckerverbrennung, in sehr kleinen Mengen konstatieren können. Die Oxalsäureausscheidung war dabei äußerst gering und folglich wäre die von P. Mayer am Kaninchen nachgewiesene Umwandlung der Glukuronsäure in Oxalsäure auf den diabetischen Menschen nicht hat ohne weiteres übertragbar. Man muß aber bedenken, daß zuerst die Menge der Glukuronsäure eine äußerst geringe war, und zweitens, daß bei den vorhandenen, mäßigen Mengen Indikans, die Säure eher als Paarling des Indoxyls, wie als Zwischenprodukt der Glukoseverbrennung gedeutet werden konnte. Das kann noch mehr für den Fall von habitueller Glukuronsäureausscheidung gelten, wegen der sehr großen Menge Indikans. Auch in diesem Falle waren übrigens die Grenzen der normalen Oxalsäureausscheidung kaum überschritten.

Von einem theoretischen Standpunkte betrachtet, könnten vielleicht die vorangehenden Angaben ein wenig Licht auf eine sehr schwierige und dunkle, die Diabetespathogenese betreffende Frage, werfen. Wenn wir nämlich eine verminderte Ausnützung des Traubenzuckers als Ursache der meisten Diabetesfälle annehmen, so muß man sich



fragen, wie die Verbrennung dieser Substanz bei den normalen Menschen und beim Diabetiker vor sich geht. Theoretisch ist nämlich sowohl die Annahme einer sofortigen Oxydation des Zuckermoleküls, wie die einer Oxydation nach vorausgegangener Spaltung des Moleküls möglich. Im ersten Falle sollten wir als Zwischenprodukte Glukonsäure, Glukuronsäure, Zuckersäure, Oxalsäure bekommen, im zweiten könnte man z. B. nach Schultzen (30) eine Spaltung der Glukose in Glyzerin und Glyzerinaldehyd annehmen. Die zweite Hypothese kann eine Stütze darin finden, daß der Diabetiker seine Oxydationskraft für nichts außer augenscheinlich für Glukose eingebüßt hat, was nicht sehr leicht verständlich ist. Dagegen wäre es viel wahrscheinlicher, daß sein Organismus die Möglichkeit Zucker zu spalten, völlig oder teilweise verloren hat.

Wenn aber intermediäre Oxydationsprodukte der Glukose im Harn der Diabetiker nachgewiesen werden könnten, so wäre die zweite Theorie damit kräftig erschüttert. Die Glukuronsäure ist tatsächlich öfters von P. Mayer im Harne von Diabetikern gefunden worden; ich sah sie auch, obwohl seltener, dabei gefunden. Inwieweit aber diese Säure beim Diabetischen als ein Zeichen unvollkommener Zuckeroxydation zu deuten ist, muß noch dahingestellt bleiben. Sicher tritt das andere Oxydationsprodukt, die Oxalsäure, so selten in vermehrter Menge beim Diabetes auf, daß wir, wie gesagt, sie in keinen direkten Zusammenhang mit der Zuckerausscheidung bringen dürfen.

Sicher sind wir nicht imstande, auszuschließen, daß die Oxydation nur beim Beginn oder bei den ersten Stufen schwierig ist und später glatt vor sich geht, was die Abwesenheit einer der letzten Oxydationsprodukte, der Oxalsäure, erklären könnte. Unzweifelhaft aber scheint das habituelle Verhalten dieser Säure beim Diabetes eher für die Theorie der fehlenden oder unvollkommenen Spaltung, als für die der unvollständigen Oxydation zu sprechen. Wie es mir also scheint, so besitzen wir bis jetzt beim Diabetiker keine sicheren Beweise, daß irgend einige Produkte des sogenannten intermediären Stoffwechsels im Harne auftreten. Die Oxalsäure ist auch in den Fällen, wo die Glukose unvollständig ausgenutzt wird, nicht vermehrt und die Bedeutung der Glukuronsäure nicht eindeutig und allgemein klargestellt. Aus allen diesen Gründen scheint es mir, daß die Annahme einer veränderten Spaltung der Glukose bei Diabetes, bei dem Fehlen positiver Tatsachen zu Gunsten der anderen Hypothese, nicht ohne weiteres von der Hand zu weisen ist.

Schlußfolgerungen.

I. Die Oxalsäureausscheidung ist weder bei der alimentären Glykosurie, noch bei der Adrenalinglykosurie und den verschiedenen Diabetesformen vermehrt; nur ausnahmsweise aus unbekannten Gründen, kann man diese Vermehrung beim Diabetes und ähnlichen Zuständen nachweisen.

II. Auch bei unvollständiger Zuckerausnutzung bekommt man bei Diabetes keine Vermehrung der Oxalsäureausscheidung.

III. Diese Tatsachen sprechen eher für die Annahme einer unvollständigen oder fehlenden Spaltung als für die einer unvollständigen Oxydation des Glukosemoleküls beim Diabetes.

Literatur.

1) Kühne, zitiert nach Cantani.
2) Lehmann und Vogel, idem.
3) Burggraeve, idem.
4) Cantani, Patologia e Terapia del Ricambio materiale. Milano-Vallardi. 1883. Vol. II.
5) Petteruti, Esperimenti ed osservazioni ulteriori intorno all' ossaluria. Napoli-Pasquale. 1886.
6) Wesley Mills, Virchows Archiv. 1885. Bd. 99.
7) Haas, Ueber Oxalurie. Inaug.-Dissert. Bonn 1894.
8) Lüthge, Zeitschr. f. klin. Med. 1898. Bd. 35.
9) Stradomsky, Virchows Archiv. Bd. 163. 1901.
10) P. Mayer, Deutsche med. Wochenschr. 1901. — Zeitschr. f. klin. Medizin. Bd. 47. 1902. — Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 38. 1903.
11) Hildebrand, Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1902.
12) Prout, Citiert nach De Dominicis. Trattato di Patol. medica edito da Cantani e Maragliano.
13) Fürbringer, Archiv f. klin. Med. Bd. 18. 1876.
14) Senator, Mediz. Zentralbl. 1877.
15) Neidert, Münchener med. Wochenschr. 1890.
16) Naunyn, zitiert nach P. Mayer.
17) Moraczewski, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 51. 1904.
18) Kobert und Küttner, Krohl, zitiert nach P. Mayer.
19) Caspari und Nathusius, idem.
20) Lewin, Beiträge zur chem. Phys. u. Path. Bd. I. 1902.
21) Harnack und von der Leyen, Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 29.
22) Klemperer und Tritschler, Zeitschr. f. klin. Med. 1901.
23) Pierallini, Virchows Archiv. Bd. 160. 1900.
24) Barth und Autenrieth, Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1902.
25) Luzzatto, ibidem. 1903.
26) Cipollina, Clin. med. italiana. 1901. No. 10.
27) Melzer, Berl. klin. Wochenschr. 1902.
28) Zuelzer, zitiert nach Blum. Pflügers Archiv. 1902.
29) Voit, Archiv f. klin. Med. Bd. 58. 1897.
30) Schultzen, Berl. klin. Wochenschr. 1872. No. 35. Zitiert nach P. Mayer

---

XXIII.

Ueber ätherlösliche Säuren im normalen Urin.

Von

A. Magnus-Levy,

Berlin.

Zum Vergleich mit den Ausscheidungen beim kranken Menschen habe ich größere Mengen normalen menschlichen Urines auf das Vorkommen ätherlöslicher Säuren untersucht.

Um ganz sicher unzersetzten Urin zu erhalten, habe ich den eigenen Harn in den Wintermonaten unter Toluol aufgefangen und ihn bis zur alsbaldigen Verarbeitung in der Kälte aufbewahrt. 100 Liter, entsprechend 60 Tagesmengen, wurden in Einzelportionen auf dem Wasserbad eingedampft, mit schwefelsaurem Ammoniak gesättigt, abfiltriert und, unmittelbar vor dem Einbringen in den Aetherextraktionsapparat, mit Schwefelsäure versetzt. Die kontinuierliche Ausätherung dauerte 8—16 Stunden, lange genug, um die leichtlöslichen Substanzen völlig, die schwer ausziehbaren zum großen Teil in den Aether überzuführen. — Auf diese Weise war jede bakterielle Zersetzung ebenso wie die Einwirkung konzentrierter Säuren in der Wärme vollkommen vermieden. Die Kost war die gewöhnliche gemischte eines bürgerlichen Haushalts mit etwas reichlicherer Aufnahme von Gemüsen und Obst. An Alkohol wurden 25—35 g täglich in Wein und Bier genommen.

Das die flüchtigen Fettsäuren enthaltende Destillat des Aetherrückstandes war frei von Benzoesäure; zur Sättigung waren 60 ccm Normal-Natronlauge nötig. Das entspricht für den Tag 1 ccm = 60 mg Fettsäuren, auf Essigsäure berechnet. Die Natronsalze wurden zur Trockne gebracht, in siedenden absoluten Alkohol aufgenommen und bei Zimmertemperatur verdampft. Es schieden sich (bei mehrfacher Wiederholung der Prozedur) 3,6 g große Kristalle aus, die mechanisch entfernt wurden. Ihr chemisches Verhalten und die Analyse des Silbersalzes (64,4 % Silber statt 64,67 %) erwiesen sie als essigsaures Natron. Das Filtrat enthielt reichlich Ameisensäure (Reduktion von Silbernitrat und Quecksilberoxyd), sowie größere Mengen Buttersäure, doch war nach Ausweis der Silberbestimmung

auch noch Essigsäure in ihm vorhanden. Die völlige Aufarbeitung dieses Restes, die mir bei den flüchtigen Fettsäuren des diabetischen Urins, ebenso wie bei den bei der Autolyse der Leber entstehenden die Anwesenheit der Buttersäure und die Abwesenheit der Propionsäure mit Sicherheit ergeben hatte, wurde durch einen Unfall vereitelt. Ueber die Richtigkeit von Salkowskis Angabe, der Propionsäure im menschlichen Harn gefunden haben will, kann ich somit nichts aussagen. Vielleicht war das Barytsalz, das Salkowski in Händen gehabt hat, ein Gemisch von essig- und buttersaurem Baryt. Die größte Menge der flüchtigen Säuren bei meiner Untersuchung bestand jedenfalls aus Essigsäure. Die tägliche Ausscheidung fand ich mit etwa 60 mg, berechnet auf Essigsäure, ebenso hoch wie Rockitansky. Strauß und Philippson, sowie Fr. Rosenfeld geben für die fleischarme Charitékost ihrer Kranken viel höhere Werte an, 40—80 ccm, $^1/_{10}$ Normalsäure entsprechend 240—480 mg Essigsäure für den Tag. Sie destillierten den Harn mit Schwefelsäure und arbeiteten am Schlusse der Destillation in einer 10 proz. Schwefelsäurelösung. Ob etwa dabei flüchtige Säuren aus anderen Bestandteilen des Urins gebildet werden, wäre in eigenen Versuchen zu entscheiden.

Ich erwähne noch, daß ich aus dem ursprünglichen Aetherextrakt des Harns beim Verdampfen etwa 100 g rohe Hippursäure und daraus durch Umkristallisieren 80 g reine Säure erhielt, das sind für den Tag über $1^1/_2$ g.

Durch sukzessive Fällung mit Bleiazetat, Bleiessig und Bleiessig mit Ammoniak und Verarbeiten nach Baumann konnte ich über $1^1/_2$ g reiner **Oxyphenylessigsäure** in charakteristischen Kristallen vom Schmelzpunkt 148° isolieren, etwa doppelt soviel, als Baumann seinerzeit aus entsprechenden Mengen Urin erhalten hat.

Literatur.

Salkowski, Beiträge zur Chemie des Harns, Pflügers Archiv. Bd. II. 361.
Rockitansky, Flüchtige Fettsäuren im Harn des gesunden und kranken Menschen. Wiener med. Jahrbücher. 1887. 205.
Strauß und Philippson, Ausscheidung enterogener Zersetzungsprodukte im Harn bei konstanter Diät. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 40. 369. 1900.
Fr. Rosenfeld, Ausscheidung flüchtiger Fettsäuren durch den Harn. Deutsche med. Wochenschr. 29. 1903. No. 13.
Baumann, Nachweis, Darstellung von Phenolen und Oxysäuren aus dem Harn. Zeitschr. für phys. Chemie. Bd. 6. 191. 1882. Weitere Beiträge zur Kenntnis der aromat. Substanzen des Tierkörpers. Zeitschr. f. phys. Chemie 4. 304. 1880

XXIV.

Ueber das Verhalten des Glukoseäthylmerkaptals im Organismus.

Von

Paul Mayer,

Karlsbad.

Vorwiegend durch die Arbeiten der Salkowski'schen Schule sind unsere Kenntnisse über die Chemie der Glukuronsäure, ihr physiologisches und pathologisches Verhalten in den letzten Jahren wesentlich gefördert worden. Durch die Darstellung neuer Glukuronsäure-Verbindungen, durch die Ausbildung neuer Methoden zum Nachweis dieser Kohlehydratsäure, sowie durch die Feststellung der Tatsache, daß die Glukuronsäure ein regelmäßiges und normales Stoffwechselprodukt ist, daß sie unter pathologischen Bedingungen in vermehrter Menge im Harn ausgeschieden werden kann, und dabei häufig als intermediäres Produkt des Traubenzuckerstoffwechsels auftritt, ist das Studium der Glukuronsäure bis zu einem gewissen Abschluß gebracht worden.

In einzelnen Fragen ist jedoch auch heute eine einheitliche Auffassung noch nicht erzielt; und dies gilt insbesonders für die Frage nach dem Mechanismus der Glukuronsäurebildung aus Traubenzucker im Organismus.

Schon Schmiedeberg hatte die Glukuronsäure entsprechend ihrer chemischen Konstitution als ein Oxydationsprodukt der Glukose angesprochen, und Fischer und Piloty haben später die experimentelle Basis für diese Anschauung geschaffen.

In einer Reihe von Arbeiten, die der Anregung des Herrn Geheimrat Salkowski ihre Entstehung verdanken, habe ich zahlreiche klinische Tatsachen niedergelegt, die beweisen, daß auch im Tierkörper Glukuronsäure aus Traubenzucker entstehen muß; und indem ich feststellte, daß durch 10—12 tägiges Hungern glykogenfrei gemachte Kaninchen nach Zufuhr von Kampfer nur äußerst kleine Glukuronsäuremengen ausscheiden, daß aber bei gleichzeitiger Verabfolgung von Kampfer und Traubenzucker die Glukuronsäureausscheidung wieder die normale Höhe erreicht, habe ich auch den experimentellen Beweis erbracht, daß die Glukuronsäure im Organismus aus Traubenzucker gebildet werden kann. Einen weiteren Beweis hat Hildebrandt

durch die von ihm ermittelte Tatsache geliefert, daß die Glykogenbildner gewisse toxische Basen, wie das Thymotinpiperidid, die als gepaarte Glukuronsäuren ausgeschieden werden, zu entgiften imstande sind, während die Nichtglykogenbildner diese Fähigkeit nicht besitzen.

Eine Entstehung von Glukuronsäure aus Eiweiß, die einzelne Autoren annehmen, ist bisher niemals sicher erwiesen. Da ich jedoch selbst bei Kaninchen am 13. Hungertage nach Kampferzufuhr bis zu 1 g Glukuronsäure im Harne fand, so ist es wahrscheinlich, daß außer dem präformierten Traubenzucker noch andere Quellen für die Glukuronsäurebildung im Organismus in Betracht kommen, vor allem die Proteinstoffe. Ich habe jedoch schon früher darauf hingewiesen, daß man hierbei in erster Linie an diejenigen Komplexe des Eiweißmoleküls denken muß, die im Körper in Glukose umgewandelt werden, sodaß auch die dem Eiweiß entstammende Glukuronsäure in letzter Linie durch Oxydation des — aus dem Eiweiß gebildeten — Traubenzuckers entstehen würde, die Frage nach der Entstehung der Glukuronsäure aus Eiweiß mithin zusammenfällt mit derjenigen nach der Zuckerbildung aus Eiweiß.

Wenn es nun also zweifellos erscheint, daß der Abbau der Glukose über die Glukuronsäure erfolgen kann, so sind doch die Meinungen über die Art und Weise, wie die Umwandlung des Traubenzuckers in die Glukuronsäure geschieht, noch geteilt.

Schmiedeberg hatte seiner Zeit angenommen, daß die Glukose direkt in Glukuronsäure übergeführt, daß also die endständige primäre Alkoholgruppe zur Karboxylgruppe oxydiert wird.

Gegen diese Auffassung hatten E. Fischer und Piloty den Einwand erhoben, daß es auf Grund rein chemischer Erfahrungen schwer ist, sich vorzustellen, daß die Oxydation die primäre Alkoholgruppe angreift, während die chemisch so leicht oxydable Aldehydgruppe völlig intakt bleibt. Die genannten Forscher bevorzugten daher die Hypothese, daß beim Durchgang beispielsweise von Kampfer oder Chloralhydrat durch den Tierkörper zunächst Verbindungen derselben mit dem Traubenzucker entstehen, in welchen die Aldehydgruppe des letzteren festgelegt ist, und daß dann diese Traubenzuckerglukoside durch Oxydation in die entsprechenden gepaarten Glukuronsäuren übergehen.

Auf rein chemischem Wege ist nun bisher diese Oxydation der Traubenzuckerglukoside nicht gelungen, und es erschien deshalb von besonderer Wichtigkeit, der Fischer'schen Vorstellung durch das physiologische Experiment näher zu treten. Allerdings werden physiologische Versuche mit diesen Glukosiden nur dann für die vorliegende Frage entscheidend sein, wenn es sich herausstellen würde, daß die Oxydation der Traubenzuckerglukoside zu den entsprechenden gepaarten Glukuronsäuren nicht stattfindet. Das Auftreten gepaarter Glukuronsäuren im Harn hingegen wäre kein Beweis dafür, daß die Glukoside wirklich zu gepaarten Glukuronsäuren oxydiert worden sind. Denn da im Organismus nach Art der Maltose und des Emulsins wirkende Enzyme vorhanden sind, und andererseits die Spaltbarkeit der Glukoside durch Fermente jüngst von C. Neuberg und Nei-

mann festgestellt ist, so besteht die Möglichkeit, daß die genannten Glukoside im Organismus ganz oder z. T. gespalten werden, und eine etwaige Glukuronsäureausscheidung durch den in Freiheit gesetzten Paarling bedingt ist.

Versuche, die ich vor einigen Jahren zur Klarstellung der in Frage kommenden Verhältnisse mit der Chloralose, jener von Heffter entdeckten glukosidartigen Vereinigung von Traubenzucker und Chloral ausgeführt hatte, haben ergeben, daß die Chloralose zwar zur Ausscheidung mehrerer laevogyrer Substanzen Anlaß gibt, daß aber unter denselben Urochloralsäure, wenn überhaupt, nur in ganz geringer Menge sich befindet.

Auch Falk's Versuche mit dem Phenolglukosid haben kein entscheidendes Resultat ergeben.

Ich habe nun diese Untersuchungen mit einer anderen Verbindung von glukosidischem Charakter wieder aufgenommen, und zwar einer Verbindung von Traubenzucker mit Aethylmerkaptan, dem Glukoseäthylmerkaptal,

$C_6 H_{12} O_5 (SC_2 H_5)_2$ oder $CH_2 OH \cdot (CH \cdot OH)_4 - CH (SC_2 H_5)_2$

Zwar gehört die Substanz einem ganz anderen Typus an als die typischen Glukoside; sie — und darauf kommt es für den vorliegenden Zweck an — enthält aber gleichfalls die Adehydgruppe in maskierter Form.

Es sollte nun untersucht werden, ob dasselbe den Organismus unverändert verläßt oder zu der entsprechenden Thioglukuronsäure oxydiert wird. Das Glukosemerkaptal wurde genau nach Fischer's[1]) Angaben dargestellt; sein Schmelzpunkt lag bei 127 ° (korr. 129 °).

Die Versuche wurden an mittelgroßen Kaninchen unter den üblichen Kautelen angestellt. Die Tiere vertrugen bis zu 8 g des Merkaptals, ohne irgend eine Reaktion zu zeigen.

Versuch 1. Kaninchen von 2560 g erhält per os 5 g Glukosemerkaptal (in 30 ccm Wasser + 5 Tropfen einer gesättigten Sodalösung gelöst) mittelst Schlundsonde. Harn von 24 Stunden, 190 ccm, dreht 0,4 % nach links (auf Traubenzucker berechnet), reduziert nicht stärker als normaler Kaninchenharn, zeigt keine Gärung.

Die linksdrehende Substanz wurde zum größten Teil durch Bleiessig, zum geringen Anteil durch Bleiessig + NH_3 gefällt.

Die nach Zerlegung der Bleiessigniederschläge erhaltenen Lösungen werden vereinigt und zeigen auf 100 ccm eingeengt eine Linksdrehung von 0,3 %. Nach einstündiger Spaltung derselben mit 1 % $H_2 SO_4$ im Autoklaven bei 3 Atmosphären Druck, tritt Rechtsdrehung von 0,2 % auf. Die Lösung riecht kräftig nach Merkaptan, gärt und gibt bei der Phenylhydrazinprobe typisches Glukosazon vom Sch.-P. 205 °.

Dieser Befund beweist den Uebergang unveränderten Merkaptals in den Harn, das bei der Spaltung im Autoklaven in seine Bestandteile, Glukose und Aethyl-Merkaptan, zerlegt wird. Nach diesem orientierenden Versuch erhielt im

E. Fischer, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 27. 674.

Versuch II ein Kaninchen 10 g Glukoseäthylmerkaptal in 2 Portionen zu 5 g innerhalb einer Stunde per os.

Die 40stündige Harnmenge von 850 ccm wird mit Bleizucker gefällt. Das auf 200 ccm eingeengte Filtrat, welches eine Linksdrehung von 3,6 % (auf Traubenzucker berechnet) zeigt, wird sukzessive der Bleiessig- und Bleiessig-NH_3-Fällung unterworfen.

a) Der Bleiessigniederschlag liefert in der üblichen Weise mit H_2S zerlegt, eine Lösung von 170 ccm, welche eine Linksdrehung von 1,2 % zeigt, nicht reduziert, nicht gärt und keine Orzinprobe gibt. Die Lösung wird der Spaltung mit 1 % H_2SO_4 im Autoklaven unterworfen und zeigt nun stärksten Merkaptangeruch, intensive Reduktion und Gärung und eine Rechtsdrehung von 1,1 %; deutliche Orzinprobe. 50 ccm werden mit Phenylhydrazin eine halbe Stunde lang im Wasserbad erhitzt und geben ein Osazon, das nach einmaligem Umkristallisieren bei 204° schmilzt, sich mithin als Glukosazon erweist.

80 ccm der Lösung werden zwecks Darstellung des Glukuronsäurebromphenylhydrazins mit p-Bromphenylhydrazin[1]) in der üblichen Weise nach Neuberg behandelt. Es werden nur geringe Mengen einer in Alkohol unlöslichen Verbindung erhalten, die nicht sicher als glukuronsaures Bromphenylhydrazin identifiziert werden konnten.

b) Der Bleiessig-NH_3-Niederschlag liefert eine Lösung von 185 ccm, die eine Linksdrehung von 1,3 % zeigt und keine Orzinprobe gibt. Nach der Spaltung im Autoklaven Rechtsdrehung von 0,9 %, stärkste Reduktion und Gärung, positive Orzinprobe. — Bei dem Versuch, die Bromphenylhydrazinverbindung der Glukuronsäure darzustellen, entsteht eine Verbindung, die sich zum größten Teil in absolutem Alkohol löst, während ein in Alkohol unlöslicher Teil in so geringer Ausbeute verbleibt, daß dessen nähere Identifizierung nicht möglich war.

Zwei weitere Versuche ergaben ganz das gleiche Resultat, so daß ich es unterlassen kann, dieselben im Detail anzuführen. Es gelang auch hier nicht, eine Glukuronsäureverbindung zu isolieren, während wiederum unverändertes Merkaptal im Harne nachgewiesen werden konnte, das durch die Säurespaltung in Traubenzucker und Merkaptan zerlegt wurde.

Um den Uebergang des Merkaptals in den Harn ganz sicher zu erweisen, habe ich aus den vereinigten Harnportionen von 4 Versuchen, in denen je 5 g Merkaptal verabfolgt waren, das Merkaptal direkt aus dem Harn dargestellt. Die aus 1820 ccm Harn nach Fällung mit Bleiessig und Bleiessig-NH_3 resultierenden Lösungen wurden zum Sirup eingeengt und mit Alkohol ausgekocht. Die Alkoholfiltrate wurden wiederum zur Sirupkonsistenz eingeengt und zur Kristallisation mehrere Tage lang über H_2SO_4 stehen gelassen. Die auf Ton abgepreßte Masse wurde in absolutem Alkohol gelöst, mit Aether bis zur Trübung versetzt und filtriert. In einigen Stunden begann die Kristallisation des Merkaptals. Als seine Menge nicht mehr wuchs,

1) C. Neuberg, Ber. d. Deutschen chem. Ges. **32**, 2375. (1898.)

wurde es abfiltriert und mit Aether nachgewaschen. Die isolierte Quantität betrug 1,8300 g. Durch den Schmelzpunkt 129° (korr.) wie Analyse erwies sich die Verbindung als Glukoseäthylmerkaptal.

Ber. für $C_{10}H_{22}S_2O_5$: C = 42,00; H = 7,70; S = 22,40.
Gefunden: C = 41,88; H = 7,98; S = 22,75.

Es hat sich somit gezeigt, daß das Glukoseäthylmerkaptal zum Teil sicher unverändert in den Harn übergeht.

Das Auftreten der Orzinprobe nach der Spaltung mit Säure spricht allerdings dafür, daß auch gepaarte Glukuronsäure ausgeschieden wird. Aber da es nicht gelang, die Bromphenylhydrazinverbindung der Glukuronsäure in sicher identifizierbarer Menge zu isolieren, können höchstens Spuren von Glukuronsäureverbindungen gebildet worden sein, so daß es in hohem Maße unwahrscheinlich ist, daß überhaupt eine Oxydation des Glukosemerkaptals zur entsprechenden Thioglukuronsäure stattfindet.

Es bietet also auch die vorliegende Untersuchung keine Stütze für die Anschauung, daß bei der Bildung der Glukuronsäure aus Traubenzucker Zwischenprodukte entstehen, die ihrerseits erst zur gepaarten Glukuronsäure oxydiert werden. Dahingegen sprechen doch manche Tatsachen, wie ich wiederholt ausgeführt habe, für die Auffassung, daß der Traubenzucker direkt zur Glukuronsäure oxydiert wird, zumal ich den experimentellen Beweis erbracht habe, daß im Organismus die Oxydation, entgegen aller chemischen Erfahrung an der endständigen primären Alkoholgruppe einsetzen kann, wie der Uebergang der Glukonsäure $COOH-(CHOH)_4-CH_2OH$ in Zuckersäure $COOH-(CHOH)_4-COOH$ zeigt.

XXV.

Beiträge zur Kenntnis des Phosphorstoffwechsels.

Von

Ludwig F. Meyer,

Berlin.

Während wir heutzutage dank den grundlegenden Forschungen Voits und seiner Schule die Gesetze, nach denen sich der Umsatz des Stickstoffs im Organismus vollzieht, wohl kennen und gestützt auf diese Kenntnis, dem Kranken Ersprießliches leisten, ist die Lehre von dem Phosphorumsatz noch in Dunkel gehüllt. — Und doch ist der Phosphorstoffwechsel besonders für den wachsenden Organismus, von so hervorragender Bedeutung, daß man auf der Zufuhr von Phosphor ein ganzes Heilgebäude, das der Rachitis, aufgebaut hat! Indes harrt diese Therapie durch Phosphor, ebenso wie viele andere Fragen aus dem Gebiete des Phosphorstoffwechsels strenger wissenschaftlicher Durchforschung.

Auch die Frage, ob der Organismus die Fähigkeit besitzt, aus phosphorfreien Eiweißkörpern und Phosphaten „die für das Leben der Zelle erforderlichen phosphorhaltigen organischen Verbindungen" synthetisch zu bilden, die nach den Arbeiten der Röhmannschen Schule entschieden im negativen Sinne zu beantworten war, erheischt nach den Resultaten späterer Autoren [Keller[1]) und Ehrström[2])] erneute Bearbeitung.

Selbst die einfache Fragestellung, in wie weit sehr phosphorarme Eiweißverbindungen als Nahrungsmittel geeignet sind, den Körper auf seinem Bestande zu erhalten, finde ich in der Literatur noch nicht eingehend behandelt, obwohl die Bedeutung dieser Frage ohne weiteres einleuchtet.

Ich will in folgendem kurz[3]) die Ergebnisse meiner in dieser Richtung angestellten Untersuchungen mitteilen.

Die Versuchsanordnung war so, daß ich 2 Hunde mit einer Nahrung von 250 g magerem Rindfleisch + 50 g Fett ungefähr auf Stickstoffgleichgewicht brachte, dann dem einen Hund Eiereiweiß, dem zweiten ein aus ausgekochtem Rindfleisch dargestelltes Fleischmehl und später ebenfalls Eiereiweiß, — beides sehr phosphorarme Nahrung

---

1) Keller, Archiv für Kinderheilkunde. 1900.
2) Ehrström, Skandinavisches Archiv für Physiologie. Bd. 14.
3) Ausführlich werde ich in der Zeitschrift für physiologische Chemie darüber berichten.

— nebst 50 g Fett darreichte. Der Ernährung mit dem phosphorarmen Eiweiß folgte jedesmal eine Periode, in der ich wieder 250 g Fleisch und 50 g Fett als Futter gab.

In der ersten Versuchsreihe gab ich eine Quantität Eiereiweiß, die ebensoviel Stickstoff enthielt, wie das vorher gereichte Fleisch.

Es resultierte dabei ein Ueberschuß von Stickstoff in der Nahrung, da in dem Fleisch N auch Extraktivstoffe enthalten sind, die dem Körper nicht nutzbar gemacht werden können. — Ich brachte daher in der zweiten Versuchsreihe bei dem Stickstoff der Nahrung den auf die Extraktivstoffe entfallenden Anteil des Stickstoffs in Abzug und gab 10 % N weniger, als der gesamte Stickstoffgehalt im Fleische beträgt, d. h. eine Quantität Eiereiweiß, die 7,8 g N und eine Quantität Fleischmehl, die 8,0 g N enthielt. (Das Fleischmehl hatte, da es sehr stark ausgekocht war, nur noch einen sehr geringen Gehalt an Extraktiv-Stickstoff). In dem verfütterten Eiereiweiß waren in der ersten Reihe **0,345** g, in der zweiten **0,303** g und in dem Fleischpulver **0,271** g P_2O_5 enthalten, während in dem Fleisch ca. **1,0** g P_2O_5 enthalten waren.

Der Stickstoffumsatz.

Die Mittelzahlen in den einzelnen Perioden sind in den folgenden Tabellen zusammengestellt:

Tabelle I.

Periode	Dauer der Periode Tage	N-Gehalt				
		Nahrung	Harn	Fäzes	Resorption in %	Bilanz
Vorperiode (Fleisch)	6	8,6	7,966	0,251	97,2	+ 0,383
Hauptperiode (Eiweiß)	5	8,6	7,342	0,436	94,3	+ 0,822
Nachperiode (Fleisch)	5	8,6	7,93	0,372	95,7	+ 0,298

Tabelle II.

Periode	Dauer der Periode Tage	N-Gehalt				
		Nahrung	Harn	Fäces	Resorption in %	Bilanz
Fleischperiode . . .	4	8,7	7,81	0,137	98,43	+ 0,753
Fleischmehlperiode .	5	8,0	6,88	0,54	93,25	+ 0,58
Fleischperiode . . .	3	8,6	7,71	0,113	98,7	+ 0,776
Eiereiweißperiode .	4	7,8	6,48	0,84	89,2	+ 0,48
Fleischperiode . . .	2	8,8	7,88	0,24	97,3	+ 0,68

Die Stickstoffresorption war bei der gewöhnlichen Fleischnahrung stets etwas besser, als bei der Ernährung mit Fleischmehl oder Eiereiweiß.

Bei einem Stickstoffgehalt von 8,6 g in der Nahrung war in der Tabelle I bei der Fleischfütterung eine positive Stickstoffbilanz von **0,33** g vorhanden, sie erhöhte sich bei der Eiereiweißfütterung auf **0,822** g, bei der folgenden Fleischfütterung bestand wieder ein N-Ueberschuß von **0,298** g.

Bei dem zweiten Versuchstiere (der Extraktivstickstoff war jetzt in Abzug gebracht) betrug die positive N-Bilanz.

bei der Fleischfütterung . . . . **0,736** g
bei Fleischpulverfütterung . . . . **0,58** g
und bei der Eiereiweißfütterung . . **0,48** g

Es bestand also in der N-Bilanz ein geringer N-Ueberschuß; es handelt sich dabei jedoch um derart kleine Zahlen, daß man wohl behaupten kann, daß stets annäherndes Stickstoffgleichgewicht vorhanden war.

Die phosphorarme Nahrung — Fleischpulver und Eiereiweiß — hatte also den Eiweißbedarf des tierischen Organismus in ebenso vollkommener Weise gedeckt, als die phosphorreiche Nahrung. Ein Eiweißansatz hatte selbst da stattgefunden, wo die Phosphorbilanz negativ war. Stickstoff- und Phosphorumsatz vollzogen sich gänzlich unabhängig von einander.

Der Phosphorsäureumsatz.

Von der Phosphorsäure der Nahrung wurde bei der Fleischfütterung im Mittel: **12,82** %,
bei der Eiereiweißfütterung im ersten Versuche: **23,04** %,
im zweiten: **33,7** %,
und bei der Fleischmehldarreichung: **33,2** %
nicht resorbiert.

Im ersten Versuche ändert sich die Phosphorbilanz nach Einführung einer größeren Quantität Phosphors in der Nahrung nicht. Der Hund vermag bei der außerordentlich geringen Phosphorzufuhr von **0,345** g noch **0,154** g P_2O_5 zu retinieren.

Die Erhöhung der Phosphorzufuhr bedingt hier keine erhöhte P_2O_5-Retention.

Anders gestaltete sich die Phosphorsäurebilanz bei dem zweiten Hunde.

Bei dem geringsten Phosphorgehalt der Nahrung (Fleischpulver 0,271 g P_2O_5) ist die P_2O_5-Bilanz negativ und zwar gleich — **0,09** g, bei der Zufuhr von **0,303** (Eiereiweiß) ist der P_2O_5-Verlust nur noch **0,032** und bei der Gegenwart von **0,96** g P_2O_5 in der Nahrung (Fleisch) ist eine Phosphorsäureretention von **0,186** vorhanden. Ebenso ist bei der Fütterung mit Fleisch in der III. Periode bei Zufuhr von **1,05** g P_2O_5 eine Phosphorretention von **0,174** g zu verzeichnen.

Die Erhöhung des Phosphors in der Nahrung hatte also einen erhöhten Phosphoransatz zur Folge.

Die Resultate dieses Versuches bestätigen die Annahme Ehrströms[1]) und Cronheim und Müllers[2]), daß die Phosphorsäurebilanz sich um so günstiger verhält, je größere Mengen P_2O_5 die Nahrung enthält; die Vermehrung des P_2O_5 in der Nahrung „resultiert also im Gegensatz zum N-Umsatz nicht in Gleichgewicht, sondern in Retention."

1) l. c.
2) Zeitschrift für diät u. physik. Therapie. 1902. Bd. 6.

XXVI.

Ergebnisse farbenanalytischer Untersuchungen der tierischen Zelle.

I. Allgemeiner Teil.

(Aus dem anatomisch-biologischen Institute in Berlin.)

Von

Max Mosse,

Berlin.

Die Ergebnisse mikrochemischer Untersuchungen konnten noch bis vor kurzem nicht zu hoch bewertet werden. Es wurde gegen die Deutung derartiger Befunde eingewandt, daß wir wenig oder gar nichts über die Art und Weise der Fixation, sowie über den Mechanismus der Färbung unterrichtet sind. So sagt Hofmeister,[1]) daß die erstaunlich ausgebildete Tinktionstechnik, die chemische Methodik der Histologen, nur ausnahmsweise wirkliche stoffliche Verschiedenheiten, zumeist nur physikalisch-chemische Differenzen von noch unklarer Bedeutung, überdies an stark verändertem Material, zur Anschauung bringe.

Hoffnungsfreudiger inbezug auf das, was die Zukunft nach dieser Richtung hin Positives leisten könne, bemerkte O. Hertwig[2]) in einem vor einigen Jahren gehaltenen akademischen Vortrage: „Für kleinste verschiedene Stoffteilchen, aus denen sich der Leib einer Zelle aufbaut, sucht man unterscheidende Reaktionen ausfindig zu machen, namentlich aber Verbindungen mit einer der zahllosen Farbstoffe herzustellen und es auf diesem Wege möglich zu machen, daß der Mikroskopiker an Schnittpräparaten durch pflanzliche und tierische Organe in die Zusammensetzung der Zelle aus verschiedenen chemischen Stoffen und in ihre Veränderungen während des Lebensprozesses einen Einblick gewinnen kann. Vieles ist hier noch im ersten Werden begriffen! Noch ist die ganze Chemie der Eiweißkörper ein dunkles und schwer zugängliches Gebiet. Was aber hier und dort schon im ersten Ansturm geleistet worden ist, verspricht noch ungleich reichere Früchte in der Zukunft."

1) Die chemische Organisation der Zellen. 1901.
2) Die Lehre vom Organismus und ihre Beziehung zur Sozialwissenschaft. 1899.

Die hier ausgesprochenen Erwartungen dürften sich um so eher erfüllen, als wir durch einige Arbeiten der neuesten Zeit wesentliche Fortschritte in unseren Kenntnissen von der Theorie der histologischen Färbeprozesse gemacht haben. Durch die Untersuchungen von P. Mayer[1]), ferner durch diejenigen von Matthews[2]), ganz besonders aber durch die Arbeiten von M. Heidenhain[3]) kann es als erwiesen betrachtet werden, daß die histologischen Färbungen auf der Bildung von echten Farbeiweißverbindungen beruhen. Wie Ehrlich[4]) und Heidenhain[5]) betonen, haben aber nun unter diesen Färbungen diejenigen den größten wissenschaftlichen Wert und verdienen deshalb die größte Beachtung, bei denen die Anwendung eines neutralen Farbstoffes stattfindet. Ehrlich hat, wie bekannt, die Anwendung von neutralen Farbstoffen in die Histologie eingeführt. Ihrer allgemeineren Anwendung stand aber bisher ihre schwere Wasserlöslichkeit im Wege.

Seitdem aber Jenner[6]) darauf aufmerksam gemacht hat, daß das neutrale Methylenblau-Eosin leicht in Methylalkohol löslich ist, und diese methylalkoholische Lösung für die Blutfärbung eingeführt hat, bestand die Möglichkeit, auch in der allgemeinen Histologie mit Lösungen von reinen Neutralfarben zu arbeiten. Hiermit war aber ein großer Fortschritt erreicht. Denn, wenn man von den Versuchen von Laurent[7]) absieht, so sind in der Histologie bisher nur Farbgemische angewandt worden, nicht Neutralfarben in rein kristallisiertem Zustande.[8])

Ein weiterer Fortschritt dürfte dadurch erzielt sein, daß es — unabhängig von einander — mir[9]) und L. Michaelis[10]) gelungen ist, durch die Analyse des neutralen Methylenblaueosins den Nachweis zu führen, daß es sich in der Tat um einen chemisch-reinen Körper handelt, nachdem vorher Rosin[11]) die Kristallform dieses Salzes festgestellt hat.

Um nun das Verhalten der tierischen Zelle gegenüber Neutralfarbstoffen zu untersuchen und auf diese Weise einen Einblick in das mikrochemische Verhalten der Zelle zu gewinnen, habe ich seit zwei

---

1) Anatom. Anzeiger. 1897.

2) American Journal of Physiology. 1898.

3) Pflügers Archiv. Bd. 90, 1902; Bd. 96, 1903; Bd. 100. 1903. — Zeitschr. f. wissenschaftl. Mikroskopie. 1902. — Enzyklopädie der mikroskopischen Technik. Bd. I. 1903. (Art. Färbung.)

4) Die Anämie 1898.

5) Enzyklopädie S. 334.

6) Lancet 1899.

7) Zentralblatt f. allgem. Pathol. 1900.

8) Rosin (Berliner klin. Wochenschr. 1899) gibt an, daß Gewebsschnitte in der alkoholischen blauvioletten Lösung des reinen Farbstoffes (eosinsaures Methylenblau) sich so färben, daß die Kerne immer blau, das Protoplasma rot wird — mit Ausnahme der Nervenzelle. Aber dieser Autor sieht in der Löslichkeit des Salzes in Alkohol inbezug auf die Anwendung in der Färbetechnik einen Nachteil, sodaß er das Salz entweder in einen Ueberschuß der Säure oder der Base löst. — Vergl. auch „Enzyklopädie der mikroskop. Technik.“ S. 1029.

9) Berliner klin. Wochenschr. 1903.

10) Pflügers Archiv. 97. Bd. 1903.

11) l. c.

Jahren systematische Untersuchungen mit dem leicht zu erhaltenden neutralen Methylenblau-Eosin als Repräsentanten der Neutralfarbstoffe angestellt — in der methylalkoholischen Lösung, wie sie für die Blutfärbung empfohlen worden ist. In zweiter Reihe wurde das von Ehrlich in die Mikrotechnik eingeführte Neutralrot benutzt, das, wie bekannt, als Indikator für die Reaktion einer Lösung benutzt werden kann; saure Reaktion wird durch Rötung, alkalische durch Gelbwerden der Lösung angezeigt. Endlich wurden die von Unna sogenannten Kern-Kollagen-Methoden herangezogen, und zwar sowohl die pol. Methylenblau — Säurefuchsin + Tanninmethode wie die Safranin — Wasserblau + Tanninmethode.[1]) Die Ergebnisse der nach diesen verschiedenen Methoden erhaltenen Färbungen wurden mit denen verglichen, die mit der bisher zu farbenanalytischen Untersuchungen fast ausschließlich benutzten Ehrlich-Biondischen Lösung erhalten werden.

Nachdem ich über einige Ergebnisse dieser Untersuchungen bereits kurz[2]) berichtet habe, will ich an dieser Stelle auf das eingehen, was die farbenanalytische Untersuchung der tierischen Zelle im allgemeinen ergibt.

Unsere bisherigen Kenntnisse über das mikrochemische Verhalten des Zellkerns — da das Protoplasma für diese Erörterung weniger in Betracht kommt — lassen sich wohl am besten durch eine zusammenfassende Wiedergabe des betreffenden Abschnitts aus Hertwigs „Zelle und Gewebe“ darstellen.

Als die wesentlichsten Bestandteile des Zellkerns sind das Nuklein (s. Chromatin) und das Paranuklein (s. Pyrenin) zu betrachten. Das Paranuklein kommt in Form der kleinen im Zellkern zu findenden Kügelchen, der Nukleolen oder Kernkörperchen, vor. Diese Körperchen verhalten sich den verschiedenen Reagentien gegenüber verschieden wie das Nuklein. Lösungen aus Kochsalz, schwefelsaurer Magnesia, Monokaliumphosphat, Kalkwasser, destilliertes Wasser, sehr dünne alkalische Lösungen bringen die aus Nuklein bestehenden Strukturen zum Schwinden; der Kernraum gewinnt ein homogenes Aussehen, in ihm treten dagegen die Kernkörperchen deutlich hervor. Umgekehrt verhalten sich Paranuklein und Nuklein der Einwirkung von 1 bis 50% Essigsäure gegenüber; diese läßt die Kernkörperchen aufquellen, dagegen das Nuklein zur Gerinnung bringen. Ferner ist Paranuklein unlöslich — ebenfalls im Gegensatz zum Nuklein — in 20% Kochsalz, gesättigten Lösungen von schwefelsaurer Magnesia, 1% und 5% Monokaliumphosphat, Ferrozyankalium + Essigsäure, schwefelsaurem Kupfer. Auch den Farbstoffen gegenüber verhalten sich Nuklein und Paranuklein verschieden; saure Farbstoffauflösungen färben das Nuklein, ammoniakalische das Paranuklein besser. Bei

---

1) Vergl. Enzyklopädie der mikroskop. Technik. S. 690.

2) Berliner klin. Wochenschr. 1902. 8. Dez. — Zentralbl. f. Physiol. 1903.

3) S. 34 u. folg. — Vergl. auch Henneguy, Leçons sur la cellule. 1896. — Reinke, Grundzüge der allgemeinen Anatomie. 1901. — Wilson, The Cell in Development and Inheritance. 1902. — O. Hertwig in „Deutsche Klinik“, Bd. I. 1903.

Doppelfärbungen (Fuchsin und Solidgrün, Hämotoxylin und Eosin etc. Biondisches Gemisch) erscheinen die Nukleinkörper in einer anderen Farbe wie das Paranuklein.

Von nebensächlicherer Bedeutung sind nach Hertwig das Linin, das dem Nuklein aufgelagerte Netzwerk, das sich nicht mit den gewöhnlichen Kernfärbungsmitteln färben läßt, der Kernsaft, der die Lücken zwischen Nuklein, Linin und Paranuklein ausfüllt, und das Amphipyrenin, die Substanz der Protoplasma vom Kern trennenden Membran.

Dieser Darstellung ist noch hinzuzufügen, daß besonders M. Heidenhain sich das Studium der Chromatophilie der Kernsubstanzen hat angelegen sein lassen. Dieser Autor hat schon 1892[1]) darauf aufmerksam gemacht, daß sich bei der Färbung in Biondischer Lösung die Nukleolen der Kerne des Darmepithels rubinrot färben, während die chromatischen Teile des Kerngerüsts die Farbe des Methylgrüns annehmen, nachdem er schon vorher[2]) auf das Vorkommen einer Doppelfärbung der Kernsubstanz bei Anwendung des genannten Gemisches aufmerksam gemacht hat — abgesehen von der Färbung der Nukleolen. Die den basischen Farbstoff annehmende Substanz des Kernes, das Chromatin, bezeichnet Heidenhain[3]) im engeren Sinne als Basichromatin, während er den oxyphilen Bestandteil, der also dem Linin entspricht, Oxychromatin benennt. Dem Einwand, daß die Doppelfärbung der Kerne eine zufällige sei, begegnet Heidenhain schon 1894 durch den Hinweis auf die Konstanz des Ergebnisses bei Anwendung der Biondischen Lösung oder des Ehrlichschen Triacids, sowie durch den Hinweis auf die topographische Sonderung des Basi- und Oxychromatins; das erstere sammelt sich immer kernwandständig, das letztere auch im Innern des Kerns. Die Grün- und Rotfärbung, so fährt Heidenhain fort, die Aufnahme des basischen, beziehungsweise des sauren Anilinfarbstoffes, muß also jedenfalls bestimmten chemischen Affinitäten bestimmter chemischer Körper entsprechend sein.

Um nun die Ergebnisse meiner eigenen, nach den verschiedenen erwähnten Methoden angestellten Färbungen zusammenzufassen, so kann gesagt werden, daß diese entsprechend der Verteilung des Basi- und Oxychromatins Heidenhains ausfielen. Dagegen hat sich nach einer anderen Richtung hin ein durchgreifender Unterschied herausgestellt. Die Kernkörperchen, die bisher — wie aus den obigen Ausführungen hervorgeht — als oxyphil bezeichnet werden, nehmen durchgehends die Farbe des basischen Farbstoffes auf, d. h. also, sie werden blau bei Anwendung des neutralen Methylenblaueosins, rot bei der Neutralrotfärbung und färben sich entsprechend bei den Unnaschen Tinktionen mit dem pol. Methylenblau und dem Safranin.[4])

Aus dieser Tatsache folgt, daß wir nicht alle Teile der Zelle, die bei der Färbung mit dem Ehrlich-Biondischen Gemisch das

1) Ueber Kern und Protoplasma. Festschrift für Köllicker.
2) Archiv f. mikroskop. Anat. 1890. 35 Bd.
3) Ibid. 1894. 43. Bd.
4) Als besonders geeignete Objekte für derartige Untersuchungen empfehlen sich z. B. die Leberzellen von Spelerpes, Proteus, Myxine u. a.

Methylgrün annehmen, schlechthin als basophil bezeichnen können. Als absolut entscheidend für die Frage, welche Substanzen als basophil, welche als oxy- oder neutrophil anzusehen sind, wird eben die Anwendung eines nicht Methylgrün enthaltenden neutralen Farbstoffes, wie des neutralen Methylenblaueosins, in Betracht kommen.

Zu diesem Ergebnisse war ich bereits gelangt, als von Pappenheim[1]) darauf aufmerksam gemacht wurde, daß das Methylgrün die ganz spezifische Eigentümlichkeit habe, daß es aus allen sonstigen chromophilen Substraten blos Nuklein chemisch tingiere. Allein das Kernnuklein sei stark genug, um diesen ganz besonders konstituierten Farbstoff zu dissoziieren und chemisch-färberisch aufzunehmen. Diese Bemerkung hat mich zu der erwähnten kurzen Mitteilung[2]) veranlaßt.

Was nun die Frage anbelangt, inwieweit die Art der Fixation Einfluß hat auf das Ergebnis der Färbung, so teilt sich diese Frage, die gleichsam einen Einwand gegen alle derartige farbenanalytische Untersuchungen darstellt, in zwei Unterfragen, einmal nämlich, inwieweit überhaupt die fixierte Zelle von der nicht fixierten abweicht, d. h. mit anderen Worten, ob wir Schlüsse, die wir aus dem Verhalten der fixierten Zellen ziehen, einfach auf die nicht fixierte übertragen können — und zweitens, ob und inwiefern ein Unterschied in der Art der Fixation besteht.

Der erste Einwand ist durch die Ergebnisse der vitalen Färbung zu widerlegen. Wenigstens hat Przesmycki[3]) zeigen können, daß es sich bei der intravitalen Färbung (z. B. mit Neutralrot) im wesentlichen um eine Färbung des Zellkerns handelt — der ja auch bei der fixierten Zelle die rote Farbe annimmt. Und da die Ergebnisse der anderen Färbungen denen entsprechen, die ich bei der Färbung mit Neutralrot erhalten habe, so kann wohl angenommen werden, daß sie auch für die nicht fixierte Zelle Gültigkeit haben dürften.

Aber selbst, wenn dies nicht zutreffen sollte, wenn also Unterschiede in der Färbung zwischen der fixierten und der nicht fixierten Zelle bestehen sollten, so wird die Frage nur ein wenig verschoben. Dann haben wir in der fixierten Zelle ein Aequivalentbild im Sinne Nissls vor uns, sodaß die Teilergebnisse der Zellfärbungen dann sicher unter sich zu vergleichen sind. Ziehen wir dann aber weiterhin in Betracht, daß derjenige Teil, der sich bei den angewandten differenzierenden Färbungen als basophil erweist, das Chromatin, als identisch mit der Nukleinsäure aufzufassen ist[4]), daß also hier die rein chemische Betrachtung zu demselben Ziele führt wie die mikrochemische, so dürfte wohl auch der weitergehende Schluß gestattet sein, daß basophil überhaupt identisch mit sauer, azidophil identisch mit basisch ist. Das stimmt ja auch mit den Anschauungen überein, wie sie sich aus den Beweisen derjenigen Autoren ableiten lassen, die die hier in Betracht kommenden histologischen Färbungen durch Salzbildung erklären.

---

1) Berliner klin. Wochenschr. 1902. 24. Nov.
2) Ibid. 8. Dez.
3) Biolog. Zentralbl. 1897.
4) Vergl. P. Mayer, l. c.

Um nun auf die andere Unterfrage einzugehen, welchen Einfluß die Art der Fixation auf die Ergebnisse farbenanalytischer Untersuchungen hat, so ist nach meinen Erfahrungen hierüber folgendes zu sagen: Als indifferentestes Härtungsmittel, soweit eine Beeinflussung des chemischen Charakters des lebenden Materials in Betracht kommt, dürfte der absolute Alkohol aufzufassen sein; in der Reihe der Fixationmittel dürfte in zweiter Reihe das Sublimat in Betracht kommen — wenn man von dem Gefrierverfahren und der Ausfällung durch Hitze absieht. Ausgedehnte Untersuchungen an den verschiedensten Objekten haben mir fernerhin gezeigt, daß das Carnoysche Gemisch das Ergebnis der Untersuchung nicht beeinflußt und daß es deshalb für die Untersuchung von Zellstrukturen auch zum Zwecke farbenanalytischer Untersuchung, nicht allein zur Darstellung des Strukturbildes vornehmlich in Betracht kommt. Als absolut ungeeignet erwiesen sich mir dagegen das Formalin und die Zenkersche Flüssigkeit. Infolge der starken Säuerung der Gewebe erfolgt eine ziemlich diffuse Blaufärbung bei der Anwendung des neutralen Methylenblaueosins. Ebenso sind Gemische, die Osmiumsäure enthalten, für den in Rede stehenden Zweck nicht zu benutzen. Zweifelhafte und nicht immer eindeutige Ergebnisse liefert fernerhin gechromtes Material überhaupt.

Nachdem ich in dieser Mitteilung einige allgemeine Ergebnisse farbenanalytischer Untersuchungen der tierischen Zelle mitgeteilt habe, werde ich an anderer Stelle die von dem allgemeinen Typus abweichenden besonderen Zellformen zu besprechen haben und im einzelnen vor allem auf die Nerven-, Ei-, Pankreas-, Magen- und Schleimzellen einzugehen haben.

Hier sei mir nur noch der Hinweis darauf gestattet, daß derartige Untersuchungen auch durchaus für die Erforschung bestimmter pathologischer Zellveränderungen angezeigt erscheinen. Derartige Untersuchungen scheinen, von einigen Mitteilungen von Unna[1]) abgesehen, noch nicht vorzuliegen.

---

1) Deutsche Medizinal-Zeitung 1895 und Mon. f. prakt. Dermatol. Bd. 20, 1895.

XXVII.

Zur Kenntnis der Pyrrolreaktion.

Von

Carl Neuberg,

Berlin.

Vor 3 Jahren habe ich eine Reaktion auf Bernsteinsäure beschrieben[1]), die auf Verwandlung derselben durch Glühen mit Ammoniak und Zinkstaub in Pyrrol beruht:

$$\begin{matrix} CH_2 - COOH \\ | \\ CH_2 - COOH \end{matrix} + NH_3 + 2\,Zn = 2\,H_2O + 2\,ZnO + \begin{matrix} CH = CH \\ | \\ CH = CH \end{matrix} \!\!> NH$$

Da letzteres in minimalsten Mengen durch die bekannte Fichtenspanreaktion (die Bildung des intensiv rotgefärbten Kondensationsproduktes vom Pyrrol mit dem Holzaldehyd Hadromal) nachweisbar ist, besitzt die Probe große Schärfe. Inzwischen ist diese ursprünglich nur für physiologische Zwecke empfohlene Reaktion vielfach angewandt. Da überhaupt die Pyrrolprobe ganz allgemein von Chemikern und Physiologen häufig benutzt wird und auf ihren Ausfall hin nicht selten bindende Schlüsse über das Vorliegen bestimmter Atomgruppierungen gezogen werden, möchte ich einige neue Erfahrungen über die Probe mitteilen, die zur Vorsicht mahnen.

Bei Versuchen, Bernsteinsäure im Harn nachzuweisen, fand ich zunächst, daß die Hippursäure[2]), das Benzoylglykokoll,

$$C_6H_5\,.\,CO\,.\,NH\,.\,CH_2\,.\,COOH,$$

eine typische Pyrrolreaktion liefert; dann teilte Emil Fischer und H. Leuchs mit, daß die Oxyaminosäuren der Dreikohlenstoffreihe, das Serin

$$\begin{matrix} CH_2OH \\ | \\ CH_2\,.\,NH_2 \\ | \\ COOH \end{matrix}$$

1) C. Neuberg, Zeitschr. f. physiolog. Chemie. 31, 574 (1902).
2) C. Neuberg, Zentralbl. f. d. medizin. Wissenschaften. 1902.

und das Isoserin

$$\begin{array}{l} CH_2 . NH_2 \\ | \\ CH . OH \\ | \\ COOH \end{array}$$

sich ebenso verhalten.[1]) Weder die Hippursäure noch die beiden Glyzerinsäureabkömmlinge besitzen nun eine Konstitution, die irgend eine einfache Beziehung zum Molekül des Pyrrols erkennen läßt. Durch diese Erscheinung war eine genauere Untersuchung der einschlägigen Verhältnisse geboten. Es wurde deshalb eine größere Reihe verschiedener Substanzen auf ihre Fähigkeit, fichtenspanrötende Dämpfe zu entwickeln, geprüft; die Resultate sind, um Wiederholungen zu vermeiden, in der nebenstehenden Uebersicht zusammengestellt.

Auf Grund dieser Erfahrungen und früherer Ergebnisse hat man nunmehr vier Klassen von Verbindungen zu unterscheiden, die unter verschiedenen Bedingungen die „Pyrrolreaktion" gaben.

1. Stickstoffhaltige Substanzen, die in Lösung oder in unzersetztem Zustande in Dampfform direkt die Pyrrolprobe geben. Dahin gehören Pyrrol und die Verbindungen mit kondensiertem Pyrrolkern wie Indol

NH

und Carbazol

NH

nebst deren Homologe[2]).

2. Stickstoffhaltige Substanzen, die direkt beim Glühen unter Zersetzung durch eine pyrogene Reaktion fichtenspanrötende Dämpfe entwickeln. Hierhin zählen bestimmte Ammoniumsalze und Aminosäuren; z. B. die Zuckersäure

$$COOH . (CH . OH)_4 - COOH,$$

die Glutaminsäure[3])

$$COOH - (CH_2)_2 - CH . NH_2 - COOH,$$

das Serin[4])

$$CH_2 . OH - CH . NH_2 - COOH,$$

1) E. Fischer und Leuchs, Ber. d. dtsch. chem. Ges. **35**, 2662 (1902).

2) Vergl. Otto Neubauer, Sitzungsber. der Ges. f. Morpholog. f. Physiolog. München. 1903. Heft II.

3) Ber. d. dtsch. chem. Ges. **15**, 1322.

4) E. Fischer und Leuchs, l. c.

Es geben die Pyrrolreaktion:

	Ohne Weiteres	Nach Zusatz von Zinkstaub	Nach Zusatz von Zinkstaub + NH_3
Guanin	—	—	—
Hypoxanthin	—	—	—
Adenin	—	—	—
Harnsäure	—	schwach	
Allantoin	—	—	
Hydantoïnsäure	schwach	schwach	
Betaïn	—	„	
Sarkosin	—	„	
Glykokoll	deutlich	stark	
Alanin	„	„	
Leucin	„	„	
Tyrosin	„	„	
Phenylalanin	„	„	ebenso,
Asparagin	„	„	resp. verstärkt
Pyrrolidinkarbonsäure	stark	„	
Arginin	„	„	
Lysin	„	„	
Histidin	„	deutlich	
Diaminopropionsäure	„	—	
Cystin	deutlich	stark	
Diaminobernsteinsäure	„	„	
Taurin	stark	—	
Brenztraubensäure	—	—	stark auch ohne Zusatz von Zink
Lävulinsäure	—	—	stark
β-Oxybuttersäure [1]	—	—	deutlich
Acetessigsäure	—	—	schwach
Malonsäure	—	—	„
Oxalsäure	—	—	„
Brenzweinsäure	—	—	stark
Glutarsäure	—	—	schwach
Korksäure	—	—	„
Azelaïnsäure	—	—	„
Sebazinsäure	—	—	„
Citrakonsäure	—	—	stark
Weinsäure	—	—	deutlich
Aepfelsäure	—	—	„
Glukuronsäure	—	—	„
d-Glukonsäure	—	—	„
d-Galaktonsäure	—	—	„
l-Trioxyglutarsäure (aus Arabinose)	—	—	„
l-Erythronsäure	—	—	„
d-Glukosamin	—	beträchtlich	stark
l-Arabinosoxim	—	„	„
l-Erythrosediacetamid [2]	—	„	„
Barbitursäure	—	ganz schwach	stark beim Glühen
Methylpyrimidin [3]	—	„	mit Aetzkalk
Milchsäure	—	—	—

1) Das Präparat verdanke ich der Güte des Herrn Dr. Magnus-Levy, Berlin.
2) Das Präparat verdanke ich der Güte des Herrn Prof. A. Wohl, Danzig.
3) Das Präparat verdanke ich der Güte des Herrn Prof. S. Gabriel, Berlin.

die Glukosaminsäure[1])

$$CH_2 . OH—(CH . OH)_3—CH . NH_2—COOH$$

und die 2-Aminoglukoheptonsäure[2])

$$CH_2OH—(CH . OH)_3—CH . NH_2—CH . OH—COOH.$$

Bemerkenswert ist nun, daß auch alle aliphatischen wie aromatischen ein- oder mehrbasischen Monoaminosäuren vom Glykokoll bis zum Leucin, Amidomalonsäure wie Asparagin ein gleiches Verhalten zeigen, desgleichen viele Keto- und Oxysäuren, wie die Weinsäure,

$$COOH—CH . OH—CH . OH—COOH,$$

die β-Oxybuttersäure

$$CH_3—CH . OH—CH_2 . COOH,$$

die Aepfelsäure

$$COOH—CH . OH—CH_2 . COOH,$$

die Brenztraubensäure

$$CH_3 . CO—COOH,$$

die Lävulinsäure etc. Allein es kommt auf die Art des Erhitzens an, das nämlich aus gleich zu erklärenden Gründen nicht zu schnell geschehen darf.

Besonders auffallend ist das Verhalten des Taurins

$$CH_2 . NH_2—CH_2 . SO_3H,$$

es entwickelt so enorm fichtenspanrötende Dämpfe, daß man glaubt, es mit einem Pyrrol zu tun zu haben. Ganz ähnlich verhalten sich die Diaminosäuren und die Oxy-, resp. Thioaminosäuren, z. B. die Tetraoxy-aminokapronsäure[3])

$$CH_2OH—(CH . OH)_3—CH . NH_2—COOH,$$

die Diaminopropionsäure

$$CH_2 . NH_2—CH . NH_2—COOH,$$

Arginin

$$NH_2 . C(NH) . NH . (CH_2)_3—CH . NH_2 . COOH,$$

Lysin

$$NH_2 . (CH_2)_4—CH . NH_2 . COOH,$$

Cystein

$$CH_2SH . CH . NH_2—COOH$$

und auch die α-Pyrrolidinkarbonsäure

$$\begin{matrix} CH_2—CH . COOH \\ | \quad\quad > NH \\ CH_2—CH_2 \end{matrix}$$

Bei diesen Substanzen bedarf es kaum einer Vorsicht beim Erhitzen.

1) C. Neuberg, Ber. d. dtsch. chem. Ges. **35**, 4013 (1902).
2) C. Neuberg und Wolff, Ber. d. dtsch. chem. Ges. **36**, 620 (1903).
3) A. Orgler und Neuberg, Ztschr. f. physiolog. Chemie. **37**, 412 (1903.)

3. Die dritte Klasse besteht aus stickstoffhaltigen Substanzen, die beim Glühen und gleichzeitiger Reduktion durch Zinkstaub „Pyrrol" liefern. Hierin gehören alle Verbindungen der vorerwähnten Klasse; geben dieselben z. T. bei direktem Erhitzen nur eine schwache Reaktion, so wird sie bei Zusatz von Zinkstaub sehr deutlich. Ueberraschend ist, daß auch oxalsaures Ammon und malonsaures Ammon unter diesen Bedingungen „Pyrrol" entwickeln.

Wie bemerkt, liefern die Aminosäuren und die Ammonsalze der Oxysäuren vielfach auch ohne Zinkstaub Pyrrol, nämlich wenn man so erhitzt, daß Sublimation vermieden wird, denn dann übernimmt die sich abscheidende Kohle die Rolle des Zinkstaubs als Reduktionsmittel.

Auf dem einen oder anderen Wege erhält man dann positiven Ausfall bei allen Säuren der Kohlehydratreihe,

wie Glukuronsäure

$$COH—(CH.OH)_4—COOH,$$

Galaktonsäure und Glukonsäure

$$CH_2OH—(CH.OH)_4—COOH,$$

bei Trioxyglutarsäure

$$COOH—(CH.OH)_3.COOH,$$

und Erythronsäure

$$CH_2OH—(CH.OH)_2—COOH;$$

auch die verschiedensten stickstoffhaltigen Produkte der Zuckerreihe zeigen dann positive Reaktion, wie Glukosoxim

$$CH_2OH—(CH.OH)_4—CH:NOH,$$

Arabinosoxim

$$CH_2OH—(CH.OH)_3—CH.NOH,$$

Glukosamin

$$CH_2OH—(CH.OH)_3—CH.NH_2—COH$$

und Erythrosediacetamid

$$CH_2OH—(CH.OH)_2.CH.(NH.CO.CH_3)_2.$$

4. Die vierte Klasse wird aus den sauerstoffhaltigen neutralen Verbindungen vom Typus des Furans

$$\begin{array}{l} CH = CH \diagdown \\ | \qquad\qquad\quad\;\; > O \\ CH = CH \diagup \end{array}$$

und der γ-Diketone, wie das Acetonylacetons

$$CH_3.CO.CH_2—CH_2.CO.CH_3,$$

gebildet, die beim Erhitzen mit Ammoniak und Ammonsalzen Pyrrole ergeben. Ueber das Verhalten der in diese Gruppe gehörenden Substanzen liegen keine neuen Erfahrungen vor.

Der Verlauf der Reaktion ist vielfach schwer zu deuten. Wenn man sieht, daß die Amidoäthansulfosäure, das Taurin

$$CH_2 . NH_2—CH_2 . SO_3H$$

mit besonderer Leichtigkeit fichtenspanrötende Dämpfe entwickelt, so drängt sich unwillkürlich die Frage auf, ob überhaupt das färbende Prinzip Pyrrol als solches ist. In der Tat beobachtet man die verschiedensten Nuancen vom leuchtenden Rot bis zum matten Violett. Man wird wohl, entsprechend der ungleichen Länge der Kohlenstoffketten in den verschiedenen untersuchten Substanzen, auch an alle möglichen Substitutionsprodukte des Pyrrols zu denken haben.

Nachdem sich nun gezeigt hat, daß die Mehrzahl aller stickstoffhaltigen Substanzen befähigt ist, „Pyrrol" zu entwickeln, wird man in Zukunft die Beweiskraft dieser Reaktion, soweit sie pyrogen verläuft, vorsichtig beurteilen müssen.

Das zeigt z. B. der folgende Fall.

S. Fränkel[1]) ist bei seinen interessanten Versuchen, die Konstitution des Histidins aufzuklären, zu einer Auffassung der Base als Pyrimidinderivat gelangt und stellt folgende beiden Formeln zur Diskussion:

```
       NH—CH2                        NH—CH2
       |   |                         |    |
  I.   CH  C . CH2 . NH2     II. CH3 C    C . NH2
       ||  ||                        ||   ||
       N — C . COOH                  N  — C . COOH
```

Nun enthalten dieselben[2]) kein asymmetrisches Kohlenstoffatom, wie die Theorie für das optisch aktive Histidin fordert. Diese Schwierigkeit läßt sich zwar leicht durch die geringfügige Abänderung zu einer der möglichen tautomeren Formeln, etwa im Sinne

```
      N — CH2                        N  =  CH
      ||   |                         |     |
 Ia.  CH  CH . CH2 NH2     IIa. CH3 . CH   CH . NH2
      |    |                         |     |
      N = C . COOH                   N  =  C . COOH
```

beheben. Fränkel bevorzugt die Formel I (resp. Ia), weil diese Verbindung beim Glühen mit Aetzkalk fichtenspahnrötende Dämpfe entwickelt, die nach des Autors Ansicht durch die Bildung eines Pyrrolrings im Sinne der Formulierung

---

1) S. Fränkel, Sitzungsber. der Kaiserl. Akad. d. Wissenschaft. Wien 1903.
2) Fr. Weigert, Zeitschr. f. physiolog. Chemie. 39, 213 (1903).

```
N — CH2
||    |
CH   C.............
|     |            >NH
N = C............
```

entstehen.

Aber es wurde an zwei Pyrimidinderivaten (s. Tabelle), der Barbitursäure und dem 4. Methylpyrimidin von S. Gabriel und Colman[1])

```
NH — CO                N — C . CH3
|     |                ||   ||
CO    CH2              CH   CH
|     |                |    |
NH — CO                N = CH
```

die Fähigkeit des Pyrimidinrings als solchen beobachtet, fichtenspanrötende Dämpfe zu entwickeln, so daß aus dieser Reaktion kein Schluß auf die Gruppierung der Seitenketten möglich ist.

Jedoch kann der Pyrrolreaktion durchaus nicht jeder Wert abgesprochen werden, denn es ist ja vielfach leicht, ganze Reihen von Substanzen überhaupt auszuschließen. Z. B. bleibt sie indem von mir empfohlenen Fall zum Nachweis der Bernsteinsäure durchaus brauchbar, denn abgesehen vom Harn findet sich in physiologischen Produkten kaum eine Substanz, die in trockenem Aether löslich und event. über die Eisenverbindung gereinigt, etwas anderes als Bernsteinsäure sein kann.

Allgemein aber scheint Vorsicht bei der Benutzung der viel angewandten Pyrrolreaktion am Platze.

1) Ber. d. dtsch. chem. Ges. **32**, 1525 (1899).

XXVIII.

Ueber eine neue Reaktion auf Cholesterin.

Von

Carl Neuberg und **Dora Rauchwerger,**

Berlin.

Es besteht zwar kein Mangel an Reaktionen auf Cholesterin, aber es fehlt eine Probe, die in einfacher Weise eine Unterscheidung des typischen Materials der Gallensteine von seinen natürlichen Isomeren, den Phytosterinen, sowie seinen Derivaten, dem Koprosterin und hydrierten Cholesterinen überhaupt ermöglicht.

St. Bondzýnski und V. Humnicki geben zwar an[1]), daß Koprosterin $C_{27}H_{48}O$ und Hippokoprosterin $C_{27}H_{54}O$ (?) die Salkowskische Chloroform-Schwefelsäurereaktion sowie die Obermüllersche Propionsäure-Probe in etwas anormaler Weise geben, doch sind die Abweichungen in der Farbennuance, resp. in der Reihenfolge der auftretenden Farbentöne, zu unbedeutend, um darauf eine Unterscheidung gründen zu können.

Für den Zweck der Differenzierung von Cholesterin und Phytosterin eignet sich nun, wie wir gefunden haben, die im folgenden beschriebene Reaktion zwischen δ-Methylfurfurol (resp. Rhamnose) + konzentrierter Schwefelsäure und den Cholesterinen.

Die Probe wird folgendermaßen angestellt: Zu der Lösung von wenig Cholesterin in etwa 1,5 ccm absoluten Alkohol fügt man ein höchstens stecknadelkopfgroßes Stück käufliche Rhamnose (Rhamnosehydrat $C_6H_{12}O_5 + H_2O$), erwärmt bis zur möglichst vollständigen Auflösung, ergänzt eventuell durch Zusatz von absolutem Alkohol das Volumen wieder auf ca. 1,5 ccm und läßt nach völligem Erkalten etwa das gleiche Volumen kalter konzentrierter Schwefelsäure unter die Lösung fließen. Nach wenigen Augenblicken bildet sich an der Berührungsstelle ein himbeerfarbener Ring aus. Bringt man nun beide Schichten unter Kühlung durch fließendes Wasser zur Mischung, so färbt sich die ganze Flüssigkeit intensiv himbeerfarben. Sind irgendwie nennenswerte Quantitäten Cholesterin angewandt, so ist die Färbung so stark, daß die Flüssigkeit zur Beobachtung des spektralen

---

1) Zeitschr. f. physiolog. Chemie. **22**, 396 (1896).

Bildes erheblich mit Alkohol verdünnt werden muß. Man nimmt dann einen charakteristischen dunklen Streifen wahr, dessen dem rot zugewandte Seite kurz vor E scharf beginnt und dessen anderes Ende mit b koinzidiert.

Hat man inbezug auf das Cholesterin eine zu große Menge Rhamnose angewendet und nicht hinreichend gekühlt, so nimmt die Flüssigkeit eine bräunliche Nuance an, und es tritt außer dem Streifen in Grünblau ein zweiter und zwar schwächerer auf, der etwa mit der Linie D zusammenfällt.

Es konnte kaum zweifelhaft sein, daß die Reaktion mit Hülfe des aus der Rhamnose durch konzentrierte H_2SO_4 gebildeten δ-Methylfurfurols[1])

$$\begin{array}{l} CH.OH—CH.OH.CH_3 \\ | \\ CH.OH—CH.OH.CHO \end{array} = 3H_2O + \begin{array}{l} CH=C.CH_3 \\ |\quad\quad >O \\ CH=C.CHO \end{array}$$

zustande kommt. Ein Versuch mit reinem Methylfurfurol an Stelle der Rhamnose bestätigte dieses. Durch Anwendung sogleich von Methylfurfurollösung kann man nicht nur die oben erwähnte, bei einem Ueberschuß von Rhamnose leicht auftretende Bräunung vermeiden, die auf einer partiellen Verkohlung des Zuckers beruht, sondern auch den Farbenton noch intensiver gestalten.

Ein geeignetes, für viele Hundert Proben ausreichendes und beständiges δ-Methylfurfurolreagenz kann man auf folgendem Wege darstellen:

Man löst 5 g käufliche Rhamnose in 20 ccm Wasser, setzt 5 ccm konzentrierte Schwefelsäure zu und destilliert aus einem kleinen Fraktionierkolben, wobei man wiederholt aus einem Tropftrichter Wasser nachfließen läßt. Man fängt etwa 250 ccm Destillat auf, das ohne weiteres zur Benutzung geeignet ist; 1—2 Tropfen desselben fügt man dann an Stelle der festen Rhamnose zur Alkohollösung des Cholesterins.

Es muß jedoch bemerkt werden, daß auch die entschieden bequemere Anwendung von fester Rhamnose durchaus statthaft ist, nur muß man einen Ueberschuß des Zuckers vermeiden, während ein solcher an Cholesterin die Schärfe der Reaktion nicht beeinträchtigt.

Die Himbeerfärbung ist bei einer Cholesterinmenge von 0,002 g in 6,0 ccm Alkohol noch recht intensiv und der Streifen im Grünblau noch sehr deutlich; bei 0,001 g Substanz ist die Färbung nach dem Zusatz der Schwefelsäure zunächst orange, schlägt aber mit Zusatz einiger Kubikzentimeter absoluten Alkohols in himbeerfarben um.

Die Anstellung der Probe kann mannigfach variiert werden; es können statt Aethylalkohol eine große Menge organischer Solventien verwandt werden, so Amylalkohol, Aceton, Eisessig, Methylalkohol. Keines dieser Lösungsmittel bietet aber Vorzüge vor dem gewöhnlichen Alkohol. Nur mit Eisessig erhält man stets eine ziemlich klare Lösung, während es bei sehr reichlichen Substanzmengen und Ver-

---

1) B. Tollens und Bieler, A. 258, 110.

wendung von Aethylalkohol bisweilen vorkommt, daß — vermutlich infolge Bildung eines schwerlöslichen Kondensationsproduktes — keine ganz klaren Lösungen entstehen; doch wird dadurch die Beobachtung der Spektralerscheinung nicht gestört.

Die oben angegebenen Daten zeigen, daß die Probe durchaus nicht zu den schärfsten Cholesterinreaktionen zählt, z. B. gelingt die Essigsäureanhydridreaktion von Carl Liebermann[1]) mit einer 10mal kleineren Quantität Cholesterin. Aber ausgezeichnet ist die Reaktion durch ihre große Beständigkeit, indem sich die Farbe bei Anwendung von möglichst wasserfreien Reagentien 1 Tag und länger hält. Das unverdünnte Reaktionsprodukt, wie es auf Zusatz der konzentrierten Schwefelsäure entsteht, ist allem Anschein nach unbegrenzt haltbar.

Von Wichtigkeit ist weiter, daß die Probe mit dem im Pflanzenreich vorkommenden Phytosterin negativ ausfällt. Herrn Dr. C. Virchow sind wir für Ueberlassung einer Quantität Phytosterin zu besonderem Dank verpflichtet. Bei Anwendung nicht zu kleiner Mengen dieser Substanz, welche die alten Cholesterinproben in typischer Weise gab, erhält man mit δ-Methylfurfurol und Schwefelsäure nur ein gelbes Reaktionsprodukt, das auf Zusatz von absolutem Alkohol höchstens einen Rosaschimmer annimmt. Ein verwaschener und inkonstanter Streifen zeigte sich auch manchmal im Gelbgrün, also an ganz anderer Stelle als beim Cholesterin.

Ueber den Ausfall der Reaktion bei den hydrierten Cholesterinen können wir nichts sicheres angeben, denn es standen uns nicht die natürlich vorkommenden Hydrocholesterine zur Verfügung, sondern nur ein künstlich dargestelltes Gemisch[2]). Mit diesem fiel sie nur ganz schwach positiv aus.

Es sei noch darauf hingewiesen, daß es zur Anstellung der Reaktion nicht der völligen Reindarstellung des Cholesterins bedarf, indem es auch im Gemisch mit seinen natürlichen Begleitern, den Fetten, verwendet werden kann; nur dürfen letztere nicht quantitativ zu sehr vorherrschen; auch freie Fettsäuren und Seifen hindern die Probe nicht.

Weitere Untersuchungen müssen zeigen, ob die Methylfurfurolreaktion, ähnlich der Sesamölprobe, zur Unterscheidung von Fetten verschiedener Provenienz dienen kann.

Ebenso wie die bisher bekannten Cholesterinproben tritt auch die Reaktion mit δ-Methylfurfurol + konz. Schwefelsäure bei Substanzen ein, die nicht in die engere Cholesteringruppe gehören, aber wahrscheinlich Beziehungen zu dem im Cholesterin steckenden Kern besitzen.

Zunächst konnten wir feststellen, daß sowohl freie Gallensäuren, wie Glykocholsäure dieselben Farben- und Spektraler-

1) C. Liebermann, Ber. d. dtsch. chem. Ges. 18, 1804 (1885).

2) Durch Natrium kann man in amylalkoholischer Lösung die bisher künstlich vergeblich versuchte Reduktion des Cholesterins bewirken; eines der entstehenden Produkte ist sehr wahrscheinlich mit Koprosterin identisch, worüber wir bald zu berichten hoffen.



scheinungen zeigen. Da letztere leichter in Wasser als in Alkohol löslich ist, kann hier die Probe auch in wässeriger Lösung angestellt werden; auch kann die Schwefelsäure in diesem Falle durch rauchende Salzsäure ersetzt werden. Die Reaktion fällt schon mit einer Spur Glykocholsäure äußerst intensiv aus. Zum Unterschied vom Cholesterin gewahrt man bei den Gallensäuren im auffallenden Licht eine deutliche grüne Fluoreszenz, doch erweisen sich die Absorptionsspektren im Vergleichsspektroskop als absolut identisch.

Schon seit langem hat man Beziehungen des Cholesterins zu den Terpenen und Kampferarten vermutet; dieselben treten bei Anstellung der Methylfurfurolprobe besonders deutlich zu Tage. Alle die im folgenden angeführten hydroaromatischen Verbindungen zeigen genau die gleiche Spektralerscheinung, gelegentlich tritt noch ein zweiter Streifen im Rot auf.

Kampfer $C_{10} H_{16} O$

$C.CH_3$

H_2C CO

$CH_3 \cdot C \cdot CH_3$

H_2C CH_2

CH

Fenchon $C_{10} H_{16} O$

CH

H_2C CO

$CH_3 \cdot C \cdot CH_3$

H_2C $CH.CH_3$

CH

Borneol $C_{10} H_{18} O$

$C.CH_3$

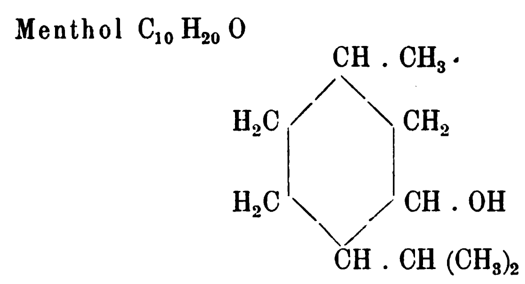
H_2C $CH.OH$

$CH_3 \cdot C \cdot CH_3$

H_2C CH_2

CH

Menthol $C_{10}H_{20}O$



Alle diese Verbindungen enthalten Pentamethylringe, und es ist interessant, daß jüngst auch A. Windaus [1]) für das Cholesterin auf ganz anderem Wege zu der gleichen Annahme eines Fünfringes gelangt ist.

Beim Thujon (Tanaceton) $C_{10}H_{16}O$,

```
          CH.CH3
         /      \
     HC           CO
      |\           |
      | \          |
     H2C \         CH2
        \ \       /
         \ \     /
          C—CH (CH3)2
```

das die Kombination zweier anderen Ringsysteme enthält, tritt außer dem typischen Streifen im Grünblau ein intensiver im Rot auf [2]).

Der aliphatiische Terpenaldehyd Citral, $C_{10}H_{16}O$

$$\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}\!\!>C=CH.CH_2-CH_2-\underset{CH_3}{\underset{|}{C}}=CH-CHO$$

endlich gibt keine Farbenreaktion [1]).

In jüngster Zeit ist wiederholt auf eventl. Beziehungen des Cholesterins zu den Bestandteilen des Kolophoniums, zu den Harzsäuren insbesondere zur Abietinsäure $C_{19}H_{28}O_2$, hingewiesen. In der Tat gibt letztere die Methylfurfurolreaktion genau wie Cholesterin selbst.

Nun ist die Frage nach der Konstitution der Abietinsäure durch die Versuche von Alb. Versterberg [3]) sowie Thomas Hill Easterfield und George Bagley [4]) der Lösung zugeführt durch die Erkenntnis, daß in der Abietinsäure ein Retenkern steckt, und sie selbst ver-

1) Ber. d. deutsch. chem. Ges. 37. 2028. 1904.

2) Die ungleichen Spektralerscheinungen bei den Isomeren mit verschiedenen Ringsystemen (2 Cyklopentanringen beim Kampfer, Cyklopentan- + Trimethylenring beim Thujon) oder bei offener und geschlossener Kette legt den Gedanken nahe, über die Möglichkeit der Unterscheidung dieser wichtigen Verbindungen auf diesem Wege Versuche anzustellen, die im Gange sind.

3) Ber. d. deutsch. chem. Ges. 36. 4200. (1903.)

4) Proceedings Chemical Society. 20. 212. (1904.)

mutlich nichts anderes als Dekahydroreten-mono-karbonsäure $C_{18}H_{28}.CO_2$, d. h. die Karboxyverbindung des folgenden Kohlenwasserstoffs [1])

CH CH
CH
HC CH
CH
H_2C
CH
CH_2 CH $CH.CH_3$
CH_2 CH_2
$CH \cdot C_3H_7$

oder eines Isomeren mit anderer Lage der doppelten Bindungen.

Ein Versuch mit Reten $C_{18}H_{18}$, dem Methylisopropylphenanthren selbst, zeigte, daß dieser Kohlenwasserstoff die Reaktion mit d-Methylfurfurol erst nach längerem Stehen und höchstens angedeutet ergibt.

C H_3
C_3H_7

Dagegen fällt sie mit einem Hydrür des Retens, z. B. dem Dodekahydrür $C_{18}H_{30}$ dargestellt nach C. Liebermann und Spiegel [2]), sofort in typischer Weise positiv aus. —

Ob die auf Grund der Farbenreaktion sich ergebenden Beziehungen irgendwie für die Frage nach der Konstitution des Cholesterins zu verwerten sind, muß einer weiteren Untersuchung vorbehalten bleiben.

1) Vergl. Eugen Bamberger und Straßer, Ber. der deutschen chem. Ges. 22. 3361. (1889.)

2) C. Liebermann und Spiegel, Ber. d. deutschen chem. Ges. 22. 780. (1889.)

XXIX.

Ueber das Vorkommen eines protagonartigen Körpers in den Nebennieren.

Von

Arnold Orgler,

Breslau.

Seit Vulpians[1]) Entdeckung, daß sich die Marksubstanz der Nebennieren mit Eisensalzen grün färbt, namentlich aber seit den Arbeiten von Oliver und Schäfer[2]) einerseits und von Scymanowicz und Cybulski[3]) andererseits, die unabhängig von einander nachwiesen, daß in der Marksubstanz der Nebennieren eine blutdrucksteigernde Substanz vorhanden ist, hat sich naturgemäß das chemische Interesse auf die Erforschung dieses Körpers konzentriert. Sieht man doch — ob mit Recht oder Unrecht — in ihm das wirksame Prinzip der Nebennieren! Dagegen liegen über den eigentümlichen fettartigen Körper der Rindensubstanz nur wenig chemische Arbeiten vor. Die Mehrzahl der Untersucher, die sich histologisch mit den glänzenden Körnchen der Nebenniere beschäftigen, sah in ihnen gewöhnliche Fetttröpfchen. Zwar hatte schon Virchow[4]) auf den großen Gehalt der Nebennieren an Myelin aufmerksam gemacht; aber erst Rabl[5]) war es gelungen, mikrochemische Differenzen zwischen diesen Körnchen und den gewöhnlichen Fetttröpfchen nachzuweisen. Rabl zeigte nämlich, daß diese Körnchen osmiert im Gegensatz zum osmierten Fett in Bergamottöl und Chloroform löslich sind; daher hält sie Rabl nicht für Fett, sondern nur für fettähnliche Körper. Dies Verhalten wurde von Pfaundler[6]) bestätigt; und Alexander[7]) machte dann noch darauf aufmerksam, daß diese Körnchen sich mit Osmium-

---

1) Vulpian, Comptes rendus. Bd. 43.
2) Oliver und Schäfder, The Journal of Physiologie. 1895.
3) Scymanowicz, Anzeiger der Akademie der Wissenschaften in Krakau 1895 und Pflügers Archiv. Bd. 64. 1896.
4) Virchow, Virchows Archiv. Bd. 12.
5) Rabl, Archiv f. mikroskop. Anatomie. Bd. 38.
6) Pfaundler, Sitzungsberichte der K. Akademie der Wissenschaften in Wien 1892. Bd. 15. Abt. 3.
7) Alexander, Zieglers Beiträge. 1891. Bd. 11.

säure nicht schwarz, sondern nur lichtbraun färben, sodaß auch Alexander diese Tropfen nicht für Fett hält. Aber diese Körnchen unterscheiden sich auch physikalisch scharf von den gewöhnlichen Fetttröpfchen. Wie Kaiserling und ich[1]) gezeigt haben, sind diese Körnchen der Nebennierenrinde doppelbrechend oder anisotrop, während gewöhnliche Fetttröpfchen einfach lichtbrechend oder isotrop sind. Auf Grund dieses optischen Verhaltens und der oben angeführten mikrochemischen Reaktionen habe ich damals angenommen, daß diese Körnchen in chemischer Beziehung mit der Markscheide der Nerven in naher Verwandtschaft stehen. Dafür sprachen auch die chemischen Untersuchungen von Alexander[2]) und Marino-Zucco[3]). Alexander hatte nämlich in den Nebennieren Lezithin in erheblicher Menge nachgewiesen, und Marino-Zucco war es gelungen, Neurin und phosphorhaltige organische Säuren (Glyzerinphosphorsäure) aus ihnen zu gewinnen.

Andererseits hatten aber Schmidt[4]) und Fr. Müller[5]) gezeigt, daß im Sputum doppelbrechende Körnchen vorkommen, und daß diese aus Protagon bestehen. Es lag daher nahe, auch die Nebennieren auf einen etwaigen Gehalt an Protagon oder besser eines protagonartigen Körpers zu untersuchen. Zu diesem Zwecke wurden Rindernebennieren möglichst vom anhaftenden Fett befreit, zerhackt und in verschiedenen Portionen mehrere Tage mit 85 % Alkohol bei 45° C extrahiert; der rotbraun gefärbte Alkoholextrakt wurde abfiltriert und auf 0° abgekühlt. Dabei fiel ein gelblich gefärbter Körper aus, der unter dem Mikroskop aus doppelbrechenden Kügelchen bestand. Der Niederschlag wurde abfiltriert und mit Aether behandelt; er löste sich darin fast vollständig; dann wurde der Aether verdunstet; behandelte man nun den Rückstand nach der Angabe von Kossel und Freytag[6]) von neuem mit Aether, so wurde ein erheblicher Teil nicht gelöst, während Kephalin in Lösung ging; die ätherische Lösung wurde abfiltriert und der Rückstand bei 45° C in 85% Alkohol gelöst. Beim Abkühlen auf 0° fiel ein gelblichweißer Körper aus, der bei mikroskopischer Betrachtung aus feinen leicht gekrümmten Nadeln bestand, die sich häufig rosettenförmig aneinander legten. Nach mehrmaligen Umkrystallisieren erhielt ich einen schneeweißen Körper, der über Schwefelsäure im Exsikkator getrocknet wurde. Mit Osmiumsäure färbte er sich nicht, ein Zeichen, daß er frei von Lezithin war. Ich erhielt so aus ca. 100 Nebennieren 0,6 g Substanz. Davon wurden 0,434 g zur Phosphorbestimmung verwandt.

0,434 g Substanz geben 0,0259 g $Mg_2P_2O_7$ = 1,66 % P. Dieser Phosphorgehalt ist etwas höher, als ihn die meisten übrigen Untersucher gefunden haben. So betrug der Phosphorgehalt des von

---

1) Orgler, Zur Physiologie der Nebenniere. I.-D. Berlin 1898.
2) l. c.
3) Marino-Zucco, Chemisches Zentralblatt. 1888.
4) Schmidt, Berliner klin. Wochenschr. 1898. No. 4.
5) Fr. Müller, ebenda.
6) Kossel und Freytag, Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 17.

Liebreich[1]) aus dem Gehirn dargestellten Protagon 1,23 % Gamgee und Blankenhorn[2]) fanden 1,06, Baumstark[3]) 1, 02 % Phosphor. Kossel und Freytag[4]) fanden in ihren Präparaten je nach der Darstellung verschiedene Werte; so in dem aus dem Alkoholextrakt gewonnenen Präparate 0,97 %; dagegen erhielten sie bei Präparaten, die, wie das meinige, aus dem ätherischen Extrakt gewonnen waren, einen höheren Phosphorgehalt, nämlich 1,35 %. Aus den Leukozyten erhielt Lilienfeld[5]) ein Protagonpräparat mit 1,13 % P. Da wir ja aus den Arbeiten von Wörner und Thierfelder[6]) wissen, daß das Protagon kein einheitlicher Körper ist, so können diese Schwankungen im Phosphorgehalt bei verschieden hergestellten Präparaten nicht überraschen.

Da der Rest der Substanz, der mir zur Verfügung stand, nicht ausreichte, um Cerebroside und daraus Galaktose darzustellen, so habe ich mich zum Nachweis der Kohlehydratgruppe der Farbenreaktion bedient. Die Molisch-Udránszkysche Probe fiel stark positiv aus; ebenso die von Bial[7]) modifizierte Orzin-Salzsäurereaktion. Beim Kochen einer geringen Menge Substanz mit Salzsäure, Orzin und einem Tropfen Eisenchloridlösung und Ausschütteln mit Amylalkohol ging in den Amylalkohol ein blaugrüner Farbstoff über, der einen deutlichen Streifen zwischen C und D zeigte. Diese Reaktion wird nach Neubauer[8]) von sämtlichen Kohlehydraten gegeben, und Bial gibt an, daß er sie auch mit Schleimsäure, Norisozuckersäure u. s. w. erhalten hat. Dadurch wäre auch der Nachweis der Kohlehydratgruppe in dem aus den Nebennieren gewonnenen Präparat geliefert und damit auch der Beweis, daß dieser Körper in der That Protagon ist.

Der Nachweis eines protagonartigen Körpers in den Nebennieren erklärt die Befunde von Alexander und Marino-Zucco; der von Alexander berechnete hohe Gehalt der Nebennieren an Lezithin muß aber reduziert werden, da Alexander ihn dadurch gewonnen hat, daß er den Phosphorgehalt des Aetherextraktes mit 8,8 multiplizierte. Auch der Befund von Manasse[9]) findet durch den Nachweis eines protagonartigen Körpers seine Erklärung. Manasse stellte aus den Nebennieren einen Körper dar, der einen Phosphorgehalt von 4,44 % besaß und nach energischer Säurespaltung im zugeschmolzenen Rohr bei 130° C einen Körper abspaltete, der Kupfersulfat in alkalischer Lösung reduzierte und in einem Versuch mit salzsaurem Phenylhydrazin Osozankristalle lieferte. Nach der Art der Darstellung aber

1) Liebreich, Annalen der Chemie und Pharmazie. 134. N. F. Bd. 58. 1865.
2) Gangee und Blankenhorn, Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. III.
3) Baumstark, Ebenda. Bd. IX.
4) l. c.
5) Lilienfeld, Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 18.
6) Wörner und Thierfelder, Ebenda. Bd. 30.
7) Bial, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 50.
8) Neubauer, zitiert nach Langstein. Die Kohlehydratbildung aus Eiweiß. Ergebnisse der Physiologie. Jahrg. III.
9) Manasse, Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 20.

(Extraktion der Nebennieren bei Zimmertemperatur mit 96 % Alkohol, Behandlung des Rückstandes des Extraktes mit absolutem Alkohol, Lösung des dabei ungelöst gebliebenen Rückstandes in Aether und Fällung mit Alkohol) möchte ich jedoch vermuten, daß Manasse ein Gemenge verschiedener Körper — Protagon und Lezithin — vor sich hatte, so daß daraus der verhältnismäßig hohe Phosphorgehalt seines Präparates zu erklären ist. Da nun das Protagon beim erstmaligen Ausfällen in Form von doppelbrechenden Kügelchen auftrat, eine Erscheinung, die Fr. Müller zuerst beobachtet hat, glaube ich, annehmen zu dürfen, daß die in den Nebennieren vorkommenden anisotropen Körnchen aus Protagon bestehen. Auch nach einer andern Richtung hin dürfte dieser Befund von Interesse sein. Diese doppelbrechenden Körnchen der Nebennieren, die nach den Untersuchungen von Fr. Müller[1]), A. Schmidt[2]) und Simon[3]) im Sputum und bei der Lösung der Pneumonie vorkommen, finden sich, wie Kaiserling und ich[4]) gezeigt haben, ganz allgemein bei der fettigen Degeneration. Es handelt sich demnach auch in diesen Fällen nicht um Fett, sondern um Protagon.

1) Fr. Müller, l. c. und Verhandlungen der Naturforscher-Gesellschaft in Basel. 1902. Bd. 13.
2) Schmidt, l. c.
3) Simon, Archiv f. klin. Med. Bd. 70.
4) Kaiserling und Orgler, Virchows Archiv. Bd. 167.

XXX.

On Bilirubin, the red coloring-matter of the bile.

By

W. R. Orndorff and **J. E. Teeple,**
Ythaka N. Y..

With 1 plate.

---

1. Preparation and Analyses of Bilirubin.

All the bilirubin used in this work was obtained from ox-gall-stones furnished by armour and Co. of Chicago. We desire here to express to this firm our thanks for their kindness and our appreciation of the interest which they have taken in the investigation. We have used over a pound of the gallstones in this investigation. Nearly all the stones were bilirubin-calcium stones very few were composed of calcium carbonate and none were cholesterin stones. After being removed from the gall bladder the stones were drained and dried at 100° and then sent to us. The method of separation of the bilirubin from the gallstones first adopted was to thoroughly dry the stones at 100°, powder and sift through a 30 mesh sieve, extract with ether in a Soxhlet apparatus until exhausted (12 to 20 hours), dry again and exhaust with chloroform in the same way (30 to 40 hours). The material was then dried once more to remove the chloroform, placed in a large evaporating dish and extracted with successive portions of boiling distilled water until exhausted. This method of procedure removed fat, lecithin, cholesterin, uncombined bilirubin and other bile pigments soluble in ether or chloroform and bile or other material soluble in water. The material remaining, which had a deep-red color, was then digested for several hours with an excess of very dilute hydrochloric acid, washed by decantation until the filtrate ceased to give any reaction either for calcium or for chlorides, dried thoroughly and extracted in a Soxhlet apparatus, first with ether (2 hours), then with absolute alcohol until the alcoholic filtrate had only a faint yellow color (6 hours), and finally with pure chloroform until exhausted (125 hours). Fresh chloroform was used every eight hours and all extractions and other work with this solvent and bilirubin were done in a photographic dark room.

The chloroform extracts containing the bilirubin were concentrated by distilling off the excess of chloroform on the waterbath, the bilirubin precipitated by absolute alcohol und the mixture heated on the water-bath until most of the chloroform had been removed. The alcohol was then decanted and the precipitated bilirubin was boiled repeatedly with absolute alcohol until exhausted in order to remove the so-called biliverdin, biliprasin, bilifuscin, and any other material soluble in alcohol.

The product thus obtained was found not to be completely soluble in chloroform[1]), though it left no ash when burned and the amount which did not go into solution was very small. It was therefore heated to boiling with large quantities of chloroform in successive portions, the solution filtered twice to remove suspended matter, concentrated, precipitated with absolute alcohol, washed with alcohol, filtered, dried and if not completely soluble in chloroform the process was repeated.

With one lot of the gallstones the following results were obtained: 130 grams of the stones dried at 100° gave 8 grams of ether extract, 5.2 grams of chloroform extract, 9.5 grams of water extract, 20 grams of hydrochloric acid extract, 1.1 grams of ether extract, 2 grams of alcoholic extract and 22.5 grams of the crude bilirubin. The residue (about 60 grams) consisted of the so-called bilihumin.

Some of the product completely soluble in chloroform was then recrystallized twice from dimethylaniline (boiling point 192.2° to 192.8° C). This material was beautifully crystallized in reddish-yellow microscopic needles and under the microscope appeared perfectly homogenous and free from amorphous matter. A mixture of two parts chloroform and one part dimethylaniline gave even better crystals (see Fig. 1.). A chloroform solution of quinine was also found to dissolve large quantities of the bilirubin, which separated from this solution in crystals nearly as good as the preceding ones.

Analyses were maoe as follows:

1. Bilirubin crystallized twice from dimethylaniline, completely soluble in chloroform and leaves no ash, dried at 120°.

0.269 gram bilirubin gave 17.7 cc. N./10 NH_3 or 0.02485 gram N. Kjeldahl-Gunning method modified to include nitrogen of nitrates as adopted by the Association of Official Agricultural Chemists, 1898, and given in Bulletin 46 (revised) page 17, of the U. S. Department of Agriculture, Division of Chemistry.

2. Same product and method as No. 1. Digested three quarters of an hour longer than No. 1[2]).

---

1 In nearly all prolonged extractions with the Soxhlet apparatus we found that the extracted material was not entirely soluble in the solvent used. This is probably due to some of the material being carried over mechanically.

2) Analyses 1 and 2 were made by Professor G. W. Cavanaugh, Chemist of the Agricultural Experiment Station at Cornell University, to whom we wish here to express our thanks.



0.3444 grams bilirubin gave 22.7 cc. N/10 NH_3 or 0.03187 gram N.

3. Product like No. 1. but a different preparation. First reduced the bilirubin with zinc and sulphuric acid and then used the Kjeldahl-Gunning method, method adopted also by the Association of Official Agricultural Chemists. Product dried at 125°

0.2977 gram bilirubin gave 19.07 cc. N/10 NH_3 or 0.02679 gram N.

4. Product like No. 1, but a different preparation. First reduced the bilirubin by the action of $P_2 I_4$ and H_2O (Chenel method[1]) then used the Kjeldahl-Gunning method. Product dried at 125°.

0.2158 gram bilirubin gave 14.12 cc. N/10 NH_3 or 0.01982 gram N.

5. Product like the preceding ones but a different preparation. Absolute or Dumas method. CO_2 generated in a Kipp apparatus from marble that had been thoroughly boiled in water to expel air. CO_2 ran 3 to 4 hours to expel all air. Product dried at 130°.

0.2208 gram bilirubin gave 19.2 cc. N. at 732 mm. bar. (corrected) and 24.5° C.

6. Same product and method as No. 5.

0.1728 gram bilirubin gave 15.25 cc. N. at 729.8 mm. bar. (corrected) and 26° C.

7. Mixture of what remained of products 3—6. Dumas method. CO_2 generated from a boiled supersaturated solution of sodium bicarbonate and boiled dilute sulphuric acid.

0.1659 gram bilirubin gave 14.2 cc. N. at 733.95 mm. bar. (corrected) and 25.8° C.

8. Product recrystallized from dimethylaniline, not completely soluble in chloroform but leaves a negligible residue. Dumas method, using magnesite to obtain the CO_2 and heating it in a separate combustion tube on a short furnace. The copper oxide and the copper spiral were heated fer some time in a current of CO_2 and allowed to cool in this gas in order to get rid of occluded air, hydrogen or carbon monoxide[2]). Product dried at 130°.

0.1659 gram bilirubin gave 14.2 cc. N. at 748.8 mm. bar. (corrected) and 27° C.[3])

9. Product precipitated from chloroform by alcohol, completely soluble in chloroform, dried at 130°. Same method as No. 8.

0.2084 gram bilirubin gave 17.45 cc. N. at 742 mm. bar (corrected) and 24° C.

10. Same product as No. 9, method as given in Gattermann for analyzing organic substances containing nitrogen. Used a copper spiral, which was reduced in methyl alcohol and then heated in a

1) Bull. Soc. Chim. (Paris) 1892, (I), 321.

2) Following a suggestion of Prof. H. N. Morse of the Johns Hopkins University.

3) Analysis No. 7 was made Feb. 23, 1901; analysis No. 8 Apr. 27, 1901.

current of CO_2 before being used (to expel occluded hydrogen or carbon monoxide).

0.2050 gram bilirubin gave 0.5048 gram CO_2 and 0.1133 gram H_2O.

11. Same product as No. 8. Same method as No. 10.

0.2336 gram bilirubin gave 0.5761 gram CO_2 and 0.1248 gram H_2O.

12. Same product as Nos. 9 and 10. Method of Benedict[1]), using a weighed amount of rock candy to furnish the reduced copper. Dried to constant weight at 140° C.

0.2594 gram bilirubin and 0.1270 gram sugar gave 0.8300 gram CO_2 and 0.2078 gram H_2O. CO_2 from the sugar; calculated 0.1960 gram; H_2O from the sugar; calculated 0.07355 gram, leaving 0.6340 gram CO_2 and 0.13425 gram H_2O, from the bilirubin.

13. Same product and method as No. 12.

0.325 gram bilirubin and 0.1348 gram sugar gave 0.9504 gram CO_2 and 0.23995 gram H_2O. CO_2 from the sugar; calculated 0.2080 gram; H_2O from the sugar; calculated 0.07805 gram, leaving 0.7424 gram CO_2 and 0.1519 gram H_2O, from the bilirubin.

14. Same product as Nos. 9, 10, 12 and 13. Analysis made by Prof. Benedict, using his own method.

0.1504 gram bilirubin and 0.1126 gram sugar gave 0.5411 gram CO_2 and 0.1543 gram H_2O. CO_5 from the sugar, calculated 0.1737 gram; H_2O from the sugar; calculated 0.0652 gram, leaving 0.3674 gram CO_2 and 0.0891 gram H_2O from the bilirubin.

15. Same product and method as No. 14. Analysis made by Prof. Benedict.

0.1512 gram bilirubin and 0.1017 gram sugar gave 0.5253 gram CO_2 and 0.1409 gram H_2O; CO_2 from the sugar; calculated 0.1569 gram; H_2O from the sugar calculated; 0.0589 gram, leaving 0.3684 gram CO_2 and 0.0820 gram H_2O from the bilirubin.

16. Same product as Nos. 14 and 15. Determination made by method used in cases in which the nitrogen is in the unoxidized condition[2]).

0.1245 gram bilirubin gave 0,2990 gram[3]) CO_2 and 0.0675 gram H_2O.

The sugar used in experiments 14 and 15 gave the following results, 0.2026 gram gave 0.3123 gram CO_2 and 0.1181 gram H_2O.

	Calculated	Found
Carbon	42.07	72.04
Hydrogen	6.49	6.50

1) Am. Chem. Jour. **23**, 343. According te Benedict, the reduced copper spiral as ordinarily used might contain enough CO_2 or other carbon compound to vitiate the results.

2) Amer. Chem. Jour. **23**, 337.

3) Tube broke before completion of the analysis.

Summary of Results[1]).

No.	Nitrogen	No.	Carbon	Hydrogen
1	9.24	10	67.15	6.18
2	9.25	11	67.25	5.99
3	9.10	12	66.66	5.80
4	9.19	13	66.93	5.99
5	9.36	14	66.62	6.63 (?)
6	9.39	15	66.46	6.07
7	9.17	16	66.50 (?)	6.07
8	9.31			
9	9.16			

	Nitrogen	Carbon	Hydrogen
Averages[2])	9.24	66.84	6.02
Calculated for $C_{16}H_{18}N_2O_3$	9.81	67.08	6.34
" " $C_{34}H_{36}N_4O_7$	9.17	66.61	5.94

The above analyses were made on seven different preparations by three different men using seven variations of methods for determining the nitrogen and three modifications for the carbon and hydrogen. The more refined and accurate the methods of analysis used, the greater seemed to be the divergence from the percentages required for the formula $C_{16}H_{18}N_2O_3$. In the earlier stages of this work we thought that the bilirubin might be impure. We therefore used every precaution that had ever been suggested to obtain a pure product besides some additional ones. Most of the determinations were made with crystallized products, which appeared perfectly homogeneous when examined under the microscope. No amorphous matter could be detected in the mass of crystals and only one kind of crystals was present. These all had the same extinction angle. The bilirubin precipitated from chloroform by alcohol (the product which Städeler and Maly analyzed) gave us practically the same analytical results as the crystallyzed products (such as Küster and von Zumbusch analyzed). Analysis No. 1 was made on the first crystals and No. 5 on the last crystals from the same dimethylaniline with successive portions of bilirubin dissolved in it. There was, therefore, no evidence of a fractional separation from this solvent. We sometimes noticed when dissolving a product (precipitated from chloroform by alcohol) in chloroform that one portion of the material seemed to go into solution more readily than another but we attributed this to differences in the mechanical state of division. So far as we could determine, the finer particles of the bilirubin went into solution in the chloroform first, leaving the coarser material undissolved.

From the descriptions of bilirubin given in the literature, our

1) The international stomic weights (O = 16) have been used throughout this article.

2) The percentages of carbon in No. 16 and hydrogen in No. 14 are omitted in this average.

products compared very favorably in purity with the best that any previous investigators had obtained, and certainly the analyses seemed to indicate that the material was pure.

Difficulties in analyzing substances of this kind are frequently encountered, for example, von Zumbusch[1]) states that he could get no ammonia at all from bilifuscin by any of the Kjeldahl methods although the compound gave over eight percent of nitrogen by the absolute method. This appears all the more astonishing in view of the fact that he found that he could determine the amount of nitrogen in bilirubin by the Kjeldahl method. Nencki and Zaleski[2]) found that haemin and haematoporphyrin must be heated for hours at a white heat to give of all the nitrogen and when analyzed by the Kjeldahl method the digestion must be continued for some hours after the fluid is decolorized. We rather expected to find such difficulties here and after the first two analyses by the Kjeldahl method failed to give the amount of nitrogen required by the theory for the formula $C_{16}H_{18}N_2O_3$, we tried all the methods mentioned above. Bilirubin is very resistant to the usual analytical treatment. Prolonged heating at a high temperature, using a Jena glass combustion tube, is essential to obtain all the nitrogen by the Dumas method and vigorous reduction and prolonged digestion with sulphuric acid and potassium sulphate after she fluid has been decolorized are necessary in determining the nitrogen by the Kjeldahl method. Notwithstanding all these precautions, however, none of the determinations had given as much as 9.4 % of nitrogen (while the theory demanded 9.81 %) and we were satisfied that there was no more than this in the substance. Likewise, in the carbon and hydrogen determinations we regarded those mase by the Benedict method as most accurate because there were fewer sources of error. The average of these results, including those made by Professor Benedict and our own, was **C. 66.66** % und **H.** 5.98 % while the theory for $C_{16}H_{18}N_2O_3$ required **67.08** and **6.34** % respectively.

As we then had no reason to suspect the purity of our material or the analytical results and our product seemed homogeneous and as pure as those of previous investigators we next examined all the analyses of bilirubin which had been published and upon which the commonly accepted formula, $C_{16}H_{18}N_2O_3$, was based. This formula was first ascribed to bilirubin by Städeler in 1864 and the following are the results of all the analyses published since that time up to the year 1902.

Investigator	C.	H.	N.	Remarks.
Städeler (1864)	67.15	6.27	9,59	N. by soda-lime method.
	67.11	6.12		Bilirubin precipitated from chloroform by alcohol.

---

1) Zeitschr. physiol. Chem. **31**, 454.
2) Ibid. **30**, 387.

Thudichum (1868)		66.02	5.97	9.05	N. by the absolute method.
		66.41	6.13	9.49	N. by the soda-lime method.
		65.61	5.95	8.82	Bilirubin precipitated from chloroform by alcohol.
Maly (1868)		67.16	6.18		Bilirubin precipitated from chloroform by alcohol.
			6.22		
(1874)		67.52	6.29		
		66.95	6.29		
Küster (1898)	I	66.94	7.03	11.48	N. by the absolute method.
	I	66.99	6.88	11.35	Bilirubin crystallized from dimethylaniline.
	II	67.45	6.77	10.21	Only the last of the three products was both free from ash and completely soluble in chloroform.
	III	67.19	6.46	10.12	
von Zumbusch (1900)				9.30	Bilirubin crystallized from dimethylaniline. N. by the Kjeldahl method.

Average of all analyses on products soluble in chloroform and free from ash	**66.79**	**6.19**	**9.39**
Average found by us	**66.84**	**6.02**	**9.24**
Theory for $C_{16}H_{18}N_2O_3$	**67.08**	**6.34**	**9.81**
Theory for $C_{34}H_{36}N_4O_7$	**66.61**	**5.94**	**9.17**

In Hoppe-Seyler's Handbuch der physiol. und patholog. chemischen Analyse by H. Thierfelder, seventh edition, 1903, page 287, the following statement occurs: „Die Zusammensetzung und die Eigenschaften des Bilirubins sind von Städeler festgestellt worden. Maly hat diese Angaben bestätigt und die Analysen von Hoppe-Seyler lassen gleichfalls keinen Zweifel an der Richtigkeit der Städelerschen Formel.“ We have been unable to find any record of these analyses of Hoppe-Seyler here referred to.

The greatest difference between our results and the theoretical values for the formula, $C_{16}H_{18}N_2O_3$, occurs in the nitrogen where it amounts to six per cent of the total. Examining the previous nitrogen determinations we find that Städeler based his formula on but one estimation and that by the now obsolete soda-lime method. Thudichum's results vary too widely to carry much weight and only one of his nitrogen determinations was made by the absolute method, their average, however, is still lower than ours. Maly did not determine the nitrogen in the bilirubin he analyzed. Küster's four nitrogen determinations are all much higher than the theory requires (from three to seventeen per cent of the total) and only the last of his three products was both completely soluble in chloroform and free from ash. von Zumbusch's analysis by the Kjeldahl method agrees with ours. A comparison of the averages of all

analyses on products completely soluble in chloroform and free from ash, with the averages found by us, shows them to be practically identical.

We were therefore convinced that bilirubin, the pigment occurring in ox-gallstones, soluble in chloroform, alkalies and dimethylaniline, practically insoluble in alcohol, ether and petroleum ether, prepared by any of the methods heretofore used; did not have the composition represented bx the formula, $C_{16}H_{18}N_2O_3$. These results were published in July, 1901, in a preliminary paper[1]) with the provisional statement that they agreed better with the formula, $C_{34}H_{36}N_4O_7$ than with any other.

As a result of the publication of our work Küster[2]) was now led to reexamine the pigment (April, 1902). Working with a large quantity of material 1000 grams of the dried ox-gallstones and 200 grams of biliary concrement obtained from a horse, he was able to demonstrate that what has hitherto been called bilirubin is a mixture of at least two substances, differing only in their degree of solubility in chloroform and in their percentage composition. He also states in a footnote "Die Resultate von Orndorff und Teeple (Amer. Chem. Jour. **26**, 87) erklären sich vielleicht durch einen Gehalt ihres Bilirubins an leichter löslichem Farbstoff."

For the product least soluble in chloroform he retains the name bilirubin, and his analyses of his compound recrystallized from dimethylaniline give results which now agree remarkably well with those demanded by the formula, $C_{16}H_{18}N_2O_3$, though he unfortunately omits all analytical data. The more soluble substance he was not able to obtain pure, but he found in a general way from the products which he analyzed, that it contained less nitrogen and usually less carbon than the substance for which he retains the name bilirubin.

As stated above we had repeatedly observed these differences in the solubility of the various products in chloroform, but had attributed them to differences in the mechanical state of division of the products, supposing that the finer material dissolved and left the coarser undissolved. We now repeated the work and were able to confirm Küster's statement regarding the presence of two substances in the chloroform extract differing only in the degree of their solubility in chloroform. Our method of obtaining the bilirubin from the gallstones was the same as that employed by Küster except that we subjected the material to an exhaustive extraction with alcohol before extracting with chloroform and that it did not seem wise so us to use such small amounts of chloroform in extracting that the bilirubin separated in crusts, nor did it seem best to crystallize the material from a solvent whose boiling point is so high as that of dimethylaniline. We therefore extracted the material with large amounts of chloroform, filtered the solution, distilled off a part of the chloroform on the waterbath, and allowed the solution to cool slowly. The

1) Amer. Chem. Jour. **26**, 86.
2) Ber. 35, 1268.

crystalline product which separates after standing for a day or two, was filtered off, boiled with alcohol and repeatedly crystallized in the same manner from large amounts of chloroform. This method gives a perfectly pure crystalline product, entirely free from the material more soluble in chloroform. It, of course, has the disadvantage that large quantities of chloroform are required. The product, however, is much superior to that obtained in any other way. Analyses made with the bilirubin obtained in this way and dried to constant weight at 123°C, resulted as follows:

1. 0.1438 gram gave 12.5 cc. of nitrogen at 20.5° C. and 753.8 mm. bar. (corrected). Absolute method. CO_2 from magnesite.
2. 0.1557 gram gave 13.3 cc. of nitrogen at 19.8° C. and 749.5 mm. bar. (corrected). Absolute method. CO_2 from magnesite.
3. 0.1592 gram gave 10.9 cc. of N/10 ammonia. Kjeldahl method after first reducing with zinc dust and sulphuric acid[1]).
4. 0.1607 gram gave 11.18 cc. of N/10 ammonia. Kjeldahl method after first reducing with P_2I_4 and water.

Summary of Results.

No.	Nitrogen
1	9.83
2	9.65
3	9.60
4	9.77
Computed for ($C_{16}H_{18}N_2O_3$)	**9.81**

These results taken together with those recently published by Küster show beyond all doubt that the formula of the compound less soluble in chloroform is ($C_{16}H_{18}N_2O_3$) and that the product, which we and all others (including Küster himself), who have previously worked with this substance up to the year 1902, analysed, consisted of this less soluble bilirubin, mixed with a small amount of another substance closely resembling it in all respects excepting that it contained a smaller amount of nitrogen and was more soluble in chloroform.

Whether the pure bilirubin thus isolated occurs in fresh bile or not is unknown[2]).

2. Properties of Bilirubin.

a) Crystallixation and Crystal Form.

Bilirubin precipitated from chloroform by alcohol in the amorphous form has a red color, when crystallized from dimethylaniline or chloroform the color is a deep-red; the thinner crystals, when observed under the microscope, have a yellowish red color by transmitted light.

1) This analysis was made for us by Professor G. W. Cavanaugh of the Agricultural Experiment Station at Cornell University.

2) See Thudichum, Virchows Arch. **156**, 384 (1900).



Bilirubin has weak acid properties, somewhat like those of the phenols; it dissolves readily in dilute solutions of the alkalies and alkaline carbonates, but more slowly in concentrated solutions particularly of the alkaline carbonates. Carbon dioxide precipitates it, almost completely, in the amorphous form from the solutions in dilute alkalies. The chloroform solution of the pigment is completely decolorized, by shaking it with a dilute solution of an alkali. An ammoniacal solution of bilirubin does not reduce an ammoniacal solution of silver nitrate even when the solutions are boiled. Thies would indicate that the substance does not contain an aldehyde group.

Bilirubin may be crystallized from dimethylaniline, from a mixture of dimethylaniline and chloroform or best from chloroform alone. The crystals from dimethylaniline are usually cigar shaped[1]) an incompletely formed, those from a mixture of dimethylaniline and chloroform are more perfect (See Fig. 3). If the bilirubin has been carefully purified from the more soluble product the best crystals may be obtained from chloroform (See Figs. 1, 2 and 4). The older statement that bilirubin crystallizes best from impure solutions is certainly wrong. When perfectly pure a drop of a chloroform solution of bilirubin allowed to evaporate spontaneously deposits nothing but crystallized material. Two specimens crystallized from chloroform were submitted to Professor A. C. Gill of the Mineralogical Department of Cornell University for examination. Dr. Gill reports as follows: „The crystals are columnar in shape with the end faces almost at right angles to the direction of elongation. They are monoclinic or triclinic, probably the former, as judged from the very indefinite optical figure in converged polarized light. They have an extinction angle of nine to ten degrees, show high double refraction and slight pleochroism. The color of the thinnest crystals is orange-yellow, that of the thickest is brick-red. The material seemed to be entirely crystalline as no amorphous matter was observed.

All the crystals have the same extinction angle, which also indicates that they are likely monoclinic, the columnar shape being due to the development of the prism". When a drop of a saturated solution of pure bilirubin in chloroform is allowed to evaporate on a microscope slide a part of the crystals formed are rectangular tablets like those described above and a part consist of long needles or elliptical crystals, the whole field (plates and needles), however, has the same extinction angle.

With regard to the crystals from a mixture of dimethylaniline and chloroform, Dr. Gill reports as follows: „The crystals form stout needles or elongated columns, having an orange-yellow color and showing a distinct but not strong pleochroism. The ends are in some cases sharply terminated by faces inclined about 60° to the direction of elongation. Most of these crystals do not extinguish between crossed Nicols, thus indicating a strong dispersion or, more

---

1) See Küsters article in Ztschr. physiol. Chem. **26**, 325 for an illustration of these crystals.



likely, a twin structure, which is not apparent from their external form. Some of those with broken ends show strong double refraction and sharp extinction at an angle varying from 2.5° to 12°. The crystals are either monoclinic or triclinic as shown by this extinction angle".

b) Solubility.

Thudichum gives the solubility of bilirubin in chloroform as one part in 586 parts of chloroform, while Küster states it as one part in 567 parts of chloroform. Neither investigator describes his method of determining the solubility or indeed gives any details. Pure, crystallized bilirubin dissolves very slowly in chloroform, even when boiled with the solvent for some time. In order to prepare a saturated solution of the substance, we found it was best to boil the bilirubin with chloroform (using an upright condenser) for 8 to 12 hours, filter the solution distil off a portion of the solvent on the water-bath and let the solution stand till next day. Crystals of bilirubin slowly separate and rise to the surface of the chloroform. If the amount of bilirubin present in this solution be determined by filtering off the crystals and evaporating a weighed quantity of the solution to dryness on the water-bath the solubility will be found to be very nearly the same as given by Thudichum and Küster, provided the solution has only stood in contact with the crystals a few hours. This does not, however, represent the true solubility of bilirubin in chloroform for when the solution is allowed to stand longer in contact with the crystals, more crystals are deposited, showing that the solution is still supersaturated. The condition of equilibrium is not reached for several days at least. The following results were obtained by boiling the pure, crystalline bilirubin with chloroform, filtering, concentrating and allowing the solution to stand till crystals were formed. A small portion of the solution was filtered from the crystals, after the mixture had stood the required length of time, and weighed, then evaporated to dryness on the water-bath and the bilirubin left was also weighed. The remainder of the solution was allowed to stand in contact with the crystals for several days longer, when another portion was filtered, weighed, evaporated to dryness and the bilirubin left also weighed. The temperature at which the solubility was determined was 23° C.

Experiment	Time the solutio stood with crystals Days	Weight of the solution in grams	Weight of bilirubin in grams	Solubility 1 part in
I	1	32.42	0.0479	676
	6	23.269	0.0263	884
II	5	26.83	0.0303	884
	12	20.902	0.0208	1004
III	10	39.886	0.0409	974

We attempted to get a saturated solution of bilirubin in chloroform by boiling 0,3 gram of pure, crystallized material for four

hours with 45 grams of chloroform in a flask connected with a reflux condenser. After filtering the cold solution, we found that 29,534 grams of the solution gave 0,0296 gram of bilirubin, which corresponds to 1 part in 997 parts of chloroform.

We endeavored to avoid the formation of supersaturated solutions by determining the solubility of the bilirubin in chloroform by shaking the bilirubin with the chloroform in sealed tubs. The following results were obtained by Mr. J. C. Robinson, to whom we wish here to express our thanks:

Time of contact	Weight of solution in grams	Weight of bilirubin in grams	Solubility 1 part in
10 days shaking and 3 days standing	11.12	0.00286	3887
10 days shaking and 34 days standing	2.97	0.00115	2582

Temperature 20.1° C.

From these results it will be seen that the tendency or bilirubin to form supersaturated solutions in chloroform is very great and that the determination of the solubility of bilirubin in chloroform is a matter of considerable difficulty.

A chloroform solution of anhydrous quinine dissolves much larger quantities of bilirubin than the chloroform alone and when this solution is allowed to evaporate spontaneously, fairly good crystals are deposited, som being well formed, others imperfectly formed like those from dimethylaniline. The bilirubin may also be precipitated from the chloroform-quinine solution by absolute alcohol.

We endeavored to determine the molecular weight of the pure bilirubin in the chloroform-quine solution by the boiling point method, but without success at the addition of the bilirubin caused no perceptible rise in the boiling point of the quinine solution, probably due to the fact that the bilirubin combined with the basic quinine and thus produced no increase in the number of molecules present.

When bilirubin is fused with caustic potash it gradually dissolves, forming finally a colorless liquid and giving off a small amount of ammonia and a pyrrol derivative as was shown by the fact that the vapors slowly turned red lacmus paper blue, and reddened a pine splinter, which had been moistened with hydrochloric acid.

3. Attempts to Determine the Presence of Alkyl-oxy and Alkyl-imide Groups in Bilirubin.

Bilirubin does not contain an alkyl-oxy group, as was shown by the fact that when treated with pure hydriodic acid according to the Zeisel method[1]) for determining alkyl-oxy groups the amount of silver jodide fermed was practically unweighable.

1) Monatsh. Chem. 6, 989.

Attempts to determine wheter it contains an alkyl-imide group or not, by the method of Herzig and Meyer[1]) of heating with hydriodic acid and ammonium iodide, did not result so decisively. The sources of error in the method itself are so large that the authors state that it cannot be relied on where the molecular weight of the substance, in which the alkyl-imide group is to be determined, is larger than 600. We will show later that the molecular weight of bilirubin is 572. The following are the results which we obtained by this method:

No.	Wt. bilirubin	Wt. silver-iodide	Percent CH_3	Theory for one CH_3 group in $C_{32} H_{36} N_4 O_6$
1.	0.3125	0.1200	2.46	2.62
2.	0.2845	0.1018	2.29	
3.	0.2912	0.0966	2.12	
4.	0.2338	0.0515	1.41	
5.	0.1921	0.0267	0.89	

Producte number 1 and 2 were crystallized from dimethylaniline They were prepared in the same way as products 1, 2 and 3, the results of the analysis of which are given on page 3. Apparently they were not entirely free from the more soluble substance containing a smaller amount of nitrogen than bilirubin. They may also have contained a small amount of the solvent dimethylaniline, though they were dried at 120° C befor being analyzed. Product No. 3 was precipitated from a chloroform solution by alcohol and was the same as products 9 and 10, the results of the analysis of which are given on pages 4 and 5. It was dried at 130° C before the analysis was made. Products 4 and 5 were pure bilirubin carefully cristallized from chloroform and dried at 123° C. They were the same products as those, 1, 2, 3 and 4, whose analyses are given on page13. The purest product give the smallest percentages for the methyl group and all the results are below the value required for one methyl group to the molecule, $C_{32} H_{36} N_4 O_6$. It is highly probable therefor that pure bilirubin does not contain a methyl-imide group, though the method seems hardly accurate enough to decide this point absolutely in the case of a compound with such a large molecular weight as bilirubin.

4. Reduction of Bilirubin.

a) With Zinc Dust.

One and two tenths of a gram of bilirubin was thoroughly mixed with twenty-five grams of zinc dust by grinding in a mortar and then the mixture was carefully heated in a current of hydrogen in a hard glass combustion tube to which was attached a Peligot tube surrounded with ice water. Greenish yellow vapors were evolved, which partially condensed to a yellow liquid in the Peligot tube. The vapors

1) Ibid. 15. 613.

had an alkaline reaction and reddened a pine splinter moistened with hydrochloric acid. When passed through a solution of mercuric chloride they gave a precipitate which had all the characteristics of the haemopyrrol-mercuric chloride compound. At dissolved completely in alcohol containing hydrochloric acid and this solution rapidly became colored and showed the urobilin spectrum. The yellow liquid, which condensed in the Peligot tube, dissolved partially when poured into water and gave a white precipitate with Nessler's reagent. On standing this yellow liquid changed to a dark brown resinous mass and the Peligot tube acquired a very marked odor of an old pipe. All of these characteristics indicate that the yellow liquid contained haemopyrrol which was also obtained later in the reduction of bilirubin with nascent hydriodic acid.

b) With Sodium Amalgam.

Considerable quantities of bilirubin (over 4 grams) and various bilirubin residues were repeatedly reduced with sodium amalgam according to the directions of Städeler and of Maly.[1]) The product resulting agreed in a general way in properties with the so-called hydrobilirubin of Maly. It gave the same absorption band, the characteristic reation with zinc chloride and the specific reaction with iodic acid described by Capranica.[2]) It did not seem to us, however, to be a uniform product and presented somewhat different properties when slight changes were made in the method of preparation. We found it impossible to purify the material by recrystallization from any solvent and consequently no further work was done with it. Incidentally, it was noticed that the addition of bromine water to an aqueous alcoholic solution of the so-called hydrobilirubin decolorized the solution and gave a very voluminous yellow precipitate.

c) With Nascent Hydriodic Acid.

Nencki and Zaleski[3]) obtained haemopyrrol, $C_8H_{13}N$, by reducing acethaemin and Nencki and Marchlewski[4]) made the same product from phyllocyanin, a derivative of chlorophyll, thus establishing a very close relationship between the blood and plant coloringmatters. Later Küster[5]) found that Mörner's β-haemin also gave haemopyrrol when reduced by Nenckis method. In all these cases the substances were reduced by heating them in glacial acetic acid solution with hydriodic acid (sp. gr. 1,96) and phosphonium iodide.

As bilirubin is in all probability derived from the haemoglobin of the blood, we naturally expected to obtain haemopyrrol from it by reduction. Our experiments on the reduction of bilirubin with zinc dust, one of which is described above, had shown indeed that haemopyrrol could also be obtained from bilirubin. This method,

1) Ann. Chem. (Liebig) **161**, 368 and **163**. 77.
2) Jahresb. Tierchemie **12**, 302.
3) Ber. **34**, 1003.
4) Ber. **34**, 1689.
5) Ber. **35**, 2953.

however, only gave a small yield of the material and the product was hardly pure enough for analysis.

In determining the nitrogen in bilirubin by the Kjeldahl-Gunning method, we found that a previous reduction with phosphorus tetraiodide and water (the so-called Chenel method) was essential in order to afterwards obtain complete oxidation with the sulphuric acid, within any reasonable length of time. Supposing that the bilirubin was here also reduced to haemopyrrol, a number of experiments were then made with acethaemin to perfect the method and compare the results with those obtained by Nencki.

The following method gave the best result: dissolve 2 grams of phosphorus in about 20 cc. of carbon disulphide in a long necked Kjeldahl flask and add slowly, in small portions, 16 grams of iodine,[1]) shaking thoroughly after each addition of iodine until it is completely in solution before adding any more iodine. When all the iodine has been added and is combined with the phosphorus distil of the carbon disulphide on an water-bath (at as low a temperature as possible) and remove the last traces of carbon disulphide from the crystals of phosphorus tetraiodide by means of a current of dry air. Then add 0.2 to 0.5 of a gram of the acethaemin to the flask containing the phosphorus tetraiodide; mix thoroughly by skaking an decompose the phosphorus tetraiodide with 8 to 10 cc. of hot water. Heat on the water-bath for two to three minutes shaking the flask thoroughly and taking care to prevent the liquid from foaming over by cooling if necessary. Hydriodic acid and phosphonium iodide are formed and rapidly reduce the substance, which goes completely into solution, yielding finally a light yellow colored liquid. After cooling the solution is diluted with a little water, partly neutralized with a solution of sodium carbonate and enough sodium acetate solution is added to combine with the remaining acids, leaving only a small amount of acetic acid free. The mixture is then distilled in a current of carbon dioxide, collecting the distillate in a solution of mercuric chloride. The precipitate of the mercury compound of haemopyrrol with mercuric chloride $(C_8H_{12}N)_2Hg.(HgCl_2)_4$, is then filtered off, washed with water, dried over sulphuric acid and weighed.

An analysis of this mercury compound by the method given by Nencky and Zaleski[2]) gave the following results:

0.2742 gram of the Mercury compound gave 0.2089 grams of HgS.
Percentage of Mercury found 65.66
Computed for $(C_8H_{12}N)_2Hg.(HgCl_2)_4$ 65.45

This indicates that the product formed by this method of reduction is identical with the haemopyrrol obtained by Nencki and

1) Chenel recommends the use of the phosphorus and iodine in the ratio of 1 : 6, but we obtained better results when we used 1 part of phosphores to 8 of iodine (nearly those theoretically required for the compound P_2I_4). When Chenel's directions are followed, a separation of amorphous phosphorus often occurs when the compound is decomposed with water.

2) Ber. 34, 1003.



his co-workers from acethaemin, and phyllocyanin and by Küster from β-haemin. This was also shown by the fact that solutions of this product turn red on standing and, after undergoing this change of color, show the very distinct and characteristic absorption band, the so-called "urobilin" spectrum when examined with the spectroscope, exactly as solutions of haemopyrrol do.

If we assume as Küster[1]) does that the molecule of haematin consists of two parts as shown in the scheme

$$R - - R^1 - - Fe - - R^1 - - R$$

and that only the radicals R are converted into haemopyrrol by reduction (or into the haematinic acids by oxidation, since both haemopyrrol and the haematinic acids come from the same part of the molecule)[2]), then one molecule of acethaemin should yield on reduction two molecules of haemopyrrol or one molecule of the mercuric chloride double salt, $(C_8H_{12}N)_2 Hg.(HgCl_2)_4$, that is 1 gram of acethaemin should yield 2.345 grams of the mercuric chloride double salt or 0.3778 gram of haemopyrrol. The best yield we obtained was as follows: 0.54 g. of acethaemin gave 0,53 g. of the mercuric chloride double salt, which is equivalent to 42 % of the theoretical amount.

Küster[2]) states that the obtained from 5 grams of the β-haemin, 2 grams of the mercury compound equivalent to 0.7 gram of haemopyrrol. One of these two figures is evidently a misprint for the 2 grams of the mercury compound corresponds to 17.45 % of the amount required by the theory, while the 0.7 gram of haemopyrrol is equivalent to 37.9 % of the theoretical amount. Nencki and Zaleski[3]) claim to have once obtained 32 % of the calculated amount on the assumption that each molecule of acethaemin yields four molecules of haemopyrrol on reduction. They do not give the weight of the mercury compound obtained, however, and so it is impossible to recalculate their results.

The reason why a larger yield of haemopyrrol is not obtained is undoubtedly due to the fact that this substance polymerizes or oxidizes so readily. If we attempt to distil off the haemopyrrol with steam instead of using carbon-dioxide, the liquid rapidly becomes darker in color, a resinous mass precipitates and the yield of haemopyrrol is much diminished. The liquid from which the haemopyrrol has been distilled then shows a very pronounced "urobilin" absorption band with the spectroscope. This same change takes place very rapidly when the solution of haemopyrrol is allowed to stand, so that it is advisable to distil off the haemopyrrol at once as soon as the reduction of the acethaemin is completed. This polymerization or resinifying of the haemopyrrol seems to take place to some extent whatever precautions are taken to prevent it as the liquid left in the

1) Ann. Chem. (Liebig) **315**, 184 (1900).
2) Ber. **35**, 2953 (1902).
3) Ber. **34**, 1006.

distillation flask always shows the urobilin absorption band. Various attempts were made to precipitate the haemopyrrol mercury compound directly from the filtered solution without distilling but without success.

The filtrate from the mercury compound in the receiver gradually turns red on standing and the liquid then shows the urobilin absorption band. It is evident from this that the haemopyrrol is not completely precipitated from solution by the mercuric chloride. This would also diminish the yield of haemopyrrol found.

Some residues resulting from the precipitation of bilirubin from chloroform by alcohol, which had a marked red color, though they may have contained some biliverdin and some of the compound more soluble in chloroform, were then reduced according to the method described above. To 0.34 g. of the bilirubin residues we used 3.4 g. of phosphorus and 27.2 g. of iodine. A very light yellow colored solution resulted. When this solution was partly neutralized with sodium carbonate and sodium acetate added and distilled in a stream of carbon-dioxide a distillate resulted which gave a precipitate with a solution of mercuric chloride exactly like that resulting from the acethaemin. The liquid remaining in the distillation flask also became dark colored-almost black on standing and showed the urobilin spectrum. When the precipitate with the mercuric chloride solution in the receiver was examined, however, it was found to be different from the haemopyrrol-mercuric chloride precipitate obtained from the acethaemin. Only a small part of this precipitate was soluble in a solution of hydrochloric acid in alcohol, whereas the haemopyrrol-mercuric chloride precipitate is completely soluble in these reagents. The solution of the mercuric chloride compound in the alcoholic hydrochloric acid behaved exactly like that of the haemopyrrol-mercuric chloride compound, however, rapidly becoming colored and showing the urobilin spectrum. The amount of the precipitate was small and the greater part of it was evidently not the haemopyrrol-mercuric chloride compound. Similar precipitates were obtained from pure bilirubin, from the compound more soluble in chloroform, from the green biliverdin and also from the residues remaining in the Soxhlet thimble after extraction with chloroform, the so-called bilihumin. All these substances seem to yield haemopyrrol on reduction, the amount formed, however, is in all cases small. Bilirubin is much more resistant to the action of reducing agents than acethaemin.

5. Azo compounds of bilirubin.

Paul Ehrlich[1]) found in 1883 that diazo-benzene sulphonic acid reacts very readily with bilirubin to give a product having a red color in neutral, weakly alkaline or faintly acid solutions. With strong hydrochloric acid it gave a beautiful blue color and in strong alkalies the color was greenish blue. None of the other pigments

1) Ztschr. anal. Chem. **23**, 275 (1883).

found in the bile gave this reaction. In 1900 Pröscher[1]) combined bilirubin with diazo-acetophenone chloride and isolated the product formed, to which he gave the name acetophenone-azobilirubin.

As it was highly probable from our work on the reduction of bilirubin, that it was a derivative of pyrrol we expected to get here two azo-compounds, a monazo and a disazo-product, as O. Fischer and Hepp[2]) had found to be the case with pyrrol and its homologues. Investigation soon showed that this supposition was correct and that bilirubin combines with diazo compounds to form both monazo- and disazo-products. By means of these compounds we hoped to be able to determine the molecular weight and formula of bilirubin.

Tribromaniline was the base selected from which to make the diazo compound, as the amount of bromine which it contains is so large that it is a very simple matter to distinguish between the monazo- and the disazo-products obtained from it by simply making a bromine determination. If the formula of bilirubin is $C_{16}H_{18}N_2O_3$, we would expect the tribrom-diazonium salt to combine with it in accordance with the following equations:

1. $C_6H_2Br_3N_2HSO_4 + C_{16}H_{18}N_2O_3 = C_6H_2Br_3N_2C_{16}H_{17}N_2O_3 + H_2SO_4$

and

2. $2C_6H_2Br_3N_2HSO_4 + C_{16}H_{18}N_2O_3 = (C_6H_2Br_3N_2)_2C_{16}H_{16}N_2O_3 + 2H_2SO_4$

while if the molecule of bilirubin is represented by the formula, $C_{32}H_{36}N_4O_6$ the following equations would represent the reactions:

3. $C_6H_2Br_3N_2HSO_4 + C_{32}H_{36}N_4O_6 = C_6H_2Br_3N_2C_{32}H_{35}N_4O_6 + H_2SO_4$

and

4. $2C_6H_2Br_3N_2HSO_4 + C_{32}H_{36}N_4O_6 = (C_6H_2Br_3N_2)_2C_{32}H_{34}N_4O_6 + 2H_2SO_4$

The formulas of the compounds resulting, their molecular weights and the percentages of bcomine they each contain are shown in the following table:

	Formulas	Mol. wt.	Percentage of Bromine
1.	$C_{22}H_{19}N_4O_3Br_3$	627,23	38,244
2.	$C_{28}H_{20}N_6O_3Br_6$	968,16	49,55
3.	$C_{38}H_{37}N_6O_6Br_3$	913,49	26,26
4.	$C_{44}H_{38}N_8O_6Br_6$	1254,46	38,244

If the two azo compounds can be shown to contain 26,26 and 38,24 percent of bromine respectively, then the formula of bilirubin must be $C_{32}H_{36}N_4O_6$. Compounds 1 and 4 contain the same amount of bromine and it is impossible to distinguish between them by analysis. The molecular weight of 4, however, is double that of 1.

1) Ztschr. physiol. Chem. **29**, 411.
2) Ber. **19**, 2251.

The tribromaniline was made according to the method of Fritzsche, as given by Silberstein[1]) and also by the method recommended by Jackson and Bancroft[2]). Both methods gave a product, which when purified, melted at 119° C. and was free from other bromine derivatives of aniline as was shown by the following analyses:

1. 0,3051 gram tribromaniline gave 0,5225 gram Ag Br.
2. 0,1999 gram tribromaniline gave 0,3410 gram Ag Br.

	1.	2.
Percentage of bromine found	72,89	72,60
„ „ „ calculated for $C_6H_2Br_3NH_2$	72,70	

Analysis No. 1 was made by the Carius method; No. 2 by heating with lime.

In the earlier experiments, the tribromaniline was diazotized by means of nitrogen trioxide according to Silberstein's directions, but after the publication of Hantzsch and Jochem's article[3]) their method proved so much superior that it alone was used. The tribrombenzene-diazonium acid sulphate obtained was beautifuly crystallized and pure white. It was dried over sulphuric acid before being used. After many trials, we found the following to be the best method of preparation of the azo compounds; dissolve about 2 grams of pure bilirubin by heating with 800 to 900 cc of chloroform in a flask connected with a reflux condenser, cool the solution to 8° C and add 250 ccm of absolute alcohol. Then dissolve about 3,5 grams of the freshly prepared tribombenzene-diazonium acid sulphate in 10 to 15 ccm of cold distilled water and add this solution to the chloroform-alcohol solution of the bilirubin. Shake the mixture thoroughly, add more alcohol, if necessary, to make a homogeneous solution and let stand until the liquid has assumed the room temperature. The addition of the diazonium salt causes a marked change in color, the liquid finally becoming a deepred. Then add a large excess of distilled water. The chloroform separates carrying with it in solution the azo compounds while the alcohol and the excess of the diazonium salt dissolve in the water. The water is then siphoned off from the chloroform solution and this is washed repeatedly with large amounts of water in order to remove the alcohol. During this washing of the chloroform solution of the azo compounds with water a precipitate gradually forms consisting chiefly of the monazo product which was held in solution by the alcohol. The chloroform solution, after being separated from the water, is filtered and shaken with about 500 ccm of a two percent caustic potash solution for the purpose of removing the azo compounds. A small amount of tribrombenzene, formed by the decomposition of some of the tribrombenzene diazonium acid sulphate by the alcohol, remains in solution in the chloroform. The potassium hydroxide

1) J. Prakt. Chem. (2). 25. 100 (1883).
2) Am. Chem. Jour. 12, 290 (1890).
3) Ber. 34, 3347 (1901).

solution of the azo compounds is separated from the chloroform, and washed with some fresh chloroform, (for the purpose of removing all the tribrombenzene). The azo compounds are then completely precipitated from the solution by adding a slight excess of dilute sulphuric acid washed with water by decantation until the wash water is free from sulphetes, filtered and dried. During the washing, the wash waters remain nearly colorless until the sulphates are almost entirely removed, then a little of the azo compounds seems to go into solution.

The large excess of diazo salt used was for the purpose of combining with all the bilirubin and also on account of the fact that some of the diazo compound is decomposed by the alcohol. It was hoped that by the use of such a large excess of diazo salt it would be possible to convert the bilirubin entirely into the disazo product. Some monazo compound was always formed, however, no matter how the conditions were varied. In regard to the yield it may be stated that 1.1 gram of bilirubin gave 1.8 gram of the azo compounds, which consisted chiefly of the disazo product.

The separation of the two azo compounds is a long and tedious process. Acetic ether gave the best separation. After several trials, we finally adopted the following method: the powdered mixture of the azo compounds is placed in a paper thimble in the Soxhlet apparatus and extracted with acetic ether (free from acetic acid) as long as the solvent runs off with a red color. Most of the monazo compound remains in the paper thimble and the greater part of the disazo compound dissolves in the acetic ether. The acetic ether extract is filtered and concentrated somewhat by distilling off some of the solvent. On standing some material separates consisting chiefly of the monazo compound. This is filtered off and the evaporation is continued, removing each time the monazo compound as it precipitates, until finally the material which separates consists chiefly of the disazo compound. It is easy to distinguish between the monazo and disazo compound by the color which they give in caustic potash solution. The monazo product dissolves with a red color while the disazo compound gives a beautiful purple solution.

The solution remaining is then evaporated to dryness on the water-bath, the residue powdered and redissolved in as small an amount of acetic ether as possible, the solution filtered, concentrated (filtering off the monazo product as it separates) and finally evaporated to dryness. The whole process is then repeated until the residue dissolves completely in acetic ether. The product may then be recrystallized from acetic ether or precipiated from acetic ether solution by means of petroleum ether. In some cases we evaporated the acetic ether solution to dryness, dissolved the residue in two percent caustic potash solution, precipitated with dilute sulphuric acid, washed free from sulphates, filtered and dried.

This method of separation with acetic ether is quite tedious but it gave better results than any other method we tried. The pure monazo compound in nearly insoluble in acetic ether, but in the

presence of the disazo product a part of it always goes into solution. A fairly good separation can be effected by using chloroform instead of acetic ether, but as the monazo compound is more soluble in this solvent than in the acetic ether, the separation is much slower and not so complete. The mixture of the two azo compounds may also be separated by dissolving them in two to three percent potassium hydroxide solution and passing into the solution an excess of carbon dioxide. The disazo compound precipitates first and leaves most of the monazo compound in solution. Here again, however, the separation ist not complete unless thė process is repeated four or five times, as some of the disazo compound remains in the carbonate solution and some of the monazo product precipitates. Of the products finally obtained pure for analysis No. 1 was purified by the acetic ether method first given above and No. 2 by dissolving in two percent caustic potash solution and precipitating with carbon dioxide, repeating the process four times, and using large volumes of the caustic potash solution.

The results of the analyses on products dried at 100° C. were as follows:

No. 1. 0.1348 gram gave 0.1202 gram of Ag.Br. — Carius Method
No. 2. 0.1070 „ „ 0.0954 „ „ „ — Heating with lime.

0.1640 „ „ 10.31 cc. N/10 NH_3 First reduced the material by the Chenel method, then oxidized by the Kjeldahl-Gunning method.

	1	2	Computed for $C_{32}H_{34}N_4O_6(C_6H_2Br_3N_2)_2$
Percentage of Bromine	37.95	37.94	38.24
„ „ Nitrogen		8.83	8.95

An attempt was made to obtain measurable crystals of the disazo compound from glacial acetic acid in which it is very soluble and from which it crystallizes beautifully in large well formed rosettes easily visible to the naked eye. The crystals were very dark, almost black with a peculiar bronzy luster. When dried, however, they lost weight steadily for a long time, even in the water-oven and the bromine determinations invariably came a little low. Whether this was due to the presence of acetic acid of crystallization, to the formation of an acetyl compound or to a loss of bromine we were unable to determine. From the slowness with which the compound lost weight we were inclined to regard it as an acetyl derivative of the disazo product. One sample when dried to constant weight at 112° C. steadily lost weight for 50 hours and at the end of this time had los approximately the equivalent of four molecules of acetic acid to one of the disazo compound. Two analyses of this compound thus dried gave the following results:

1. 0.1228 gram gave 0.1048 gram AgBr. Percentage of bromine 36.31
2. 0.1016 „ „ 0.0866 „ AgBr. Percentage „ „ 36.27

Showing that the compound had lost bromine as well as acetic acid or that all the acetic acid had not been removed. At higher temperatures the loss was greater and the dried product was changed in character so that the work with it was discontinued. Even in the case of the purest products obtained from acetic ether there seemed to be a steady loss of bromine if the substance was heated for any length of time above 100° C.

The other azo compound, which we have called the monazo compound, was obtained by collecting the material precipitating out of the chloroform solutions of the azo products when these were washed with water and also the material precipitating out of the acetic ether solutions of the azo compounds when these were concentrated. The products thus collected were powdered and placed in the paper thimble containing the azo compound insoluble in acetic ether and the whole was re-extracted with acetic ether. The acetic ether extract was then concentrated and any monazo compound which separated was collected and again extracted. This process was continued until a product was obtained almost insoluble in chloroform or acetic ether, more soluble in alcohol and soluble in dilute alkalies with a red color. When a product was obtained, which dissolved in alkalies with a pure red color and whose alkaline solution gave no absorption band[1]) when examined with a spectroscope, it was assumed to be free from the disazo product and to be pure, as we found it impossible to crystallize the product from any solvent. Some of the preparations seemed to be contaminated with a product containing a smaller amount of bromine, (possibly a decomposition product of the monazo compound itself) which impurity could be partially removed by extracting the substance with alcohol. If this extraction were continued too long, however, the monazo compound was itself extracted and in any casa considerable of monazo compound lost by this method of purification. The total amount of monazo product which we obtained was small and we were therefore not able to purify it perfectly. Analyses on the product collected and purified as above described and dried at 105° C, gave the following results:

1. 0.0950 gram gave 0.0567 gram Ag Br. Heating with lime.
2. 0.0814 gram gave 0.0486 gram Ag Br. Carius method.

	1.	2.	Computed for $C_{32}H_{35}N_4O_6(N_2C_6H_2Br_3)$
Percentages of bromine .	25.40	25.41	26.26

These results show that the compound must be a monazo product having the formula $C_{32}H_{35}N_4O_6(N_2C_6H_2Br_3)$ and hence that the formula of bilirubin itself must be $C_{32}H_{36}N_4O_6$.

---

1) As will be shown later the disazo compound gives a very marked and characteristic absorption band in acid or alkaline solutions, while the monazo product gives no band.

Some products were obtained which gave a higher percentage of bromine than these, but an examination of their alkaline solution in the spectroscope showed the absorption band so characteristic of the disazo product and hence these analyses were discarded.

Several attempts were made to prepare the monazo compound by adding to the bilirubin exactly the calculated amount of the tribrom benzene diazonium salt necessary to convert it into the monazo compound, but without success for a mixture of the two azo compounds was formed in this case also. Even when we added 10 cc. of concentrated hydrochloric acid to the chloroform-alcohol solution of the 2 grams of bilirubin before the solution of the diazonium salt was added, both azo compounds were formed side by side. We also endeavored to make the disazo compound exclusively by allowing the diazonium salt to remain in contact with the bilirubin solution over night, but here again a mixture of the two azo compounds was always obtained.

The results obtained from the analyses of the disazo product agree just as well with the formula for the monazo compound, $C_6H_2Br_3N_2C_{16}H_{17}N_2O_3$, (see page 30) as they do for that of the disazo compound, $(C_6H_2Br_3N_2)_2C_{32}H_{34}N_4O_6$. That this product is a disazo compound, however, seems to be proved from the following considerations:

First, it gives a fine blue color with strong hydrochloric or sulphuric acid, and the monazo compound gives a red color with these reagents. This is in accord with the statements made by O. Fischer and E. Hepp regarding the conduct of disazo and monazo compounds of pyrrol and its homologues towards strong acids.

Secondly, the fact that this product is formed in largest quantity when an excess of the diazonium salt is present is also an indication that the product is a disazo and not a monazo compound.

Thirdly, we made many attempts to isolate a product from the mixture of the azo compounds containing more bromine than this one but without success.

As will be seen from the table on page 30 if the disazo compound has the formula $(C_6H_2Br_3N_2)_2C_{16}H_{16}N_2O_3$ the percentage of bromine would be 49.55 whereas the highest percentage of bromine we found in any azo compound we analyzed was only 37.95. Moreover as shown above we obtained an azo compound by the action of tribrombenzene diazonium acid sulphate on bilirubin, which contains 25.4 percent of bromine, dissolves in strong hydrochloric or sulphuric acid with a red color and which must therefore be the monazo compound, $C_6H_2Br_3N_2C_{32}H_{35}N_4O_6$.

As the disazo compound is fairly soluble in chloroform and in acetic ether we endeavored to confirm the view given above of the composition of this substance by making a malecular weight determination by the boiling point method, using the Landsberger- McCoy apparatus.

The following are the results obtained:

Solvent Chloroform.

Disazo product Grams	Solution cc.	Rise in boiling point	Mol. wt. found	Mol. wt. calculated for
1.15	11.2	0.207°	1289	$C_{32}H_{34}N_4O_6(C_6H_2Br_3N_2)_2$
(Bar. 742	13.9	0.147°	1463	1254.46
to	17.8	0.130°	1292	
741.2 mm.)	19.3	0.135°	1148	for
0.9763	8.6	0.207°	1426	$C_{16}H_{17}N_2O_3(C_6H_2Br_3N_2)$
	12.1	0.153°	1371	
(Bar. 746 mm.)	16.3	0.122°	1276	627.23
	23.8	0.086°	1240	
0.526	11.8	0.079°	1467	
(Bar. 747 to 746.9 mm.)				

Solvent Acetic Ether.

Disazo product. Grams	Solution cc.	Rise in boiling point.	Mol. wt. found.
0.2675	8.4	0.096	1042
(Bar. 742 mm.)			

These results indicate that the the disazo compound has a molecular weight of 1254.46, which corresponds to the formula $C_{32}H_{34}N_4O_6(C_6H_2Br_3N_2)_2$. Bilirubin itself then must have the formula $C_{32}H_{36}N_4O_6$.

Owing to the very high molecular weight of the disazo compound and the great difficulty of getting it to go into solution, as well as its slight solubility in the solvents used, we do not care to lay too much stress on these molecular weight determinations. All the determinations are recorded just as they were made, however, and the results agree with those obtained from the analyses of the azo compounds. Attention should perhaps be called here to the fact that these results as to the molecular formula for bilirubin are in accord with those obtained by Maly on tribrombilirubin,[1]) hydrobilirubin and on the oxidation of bilirubin to biliverdin and with Abel's determinations of the molecular weight of hydrobilirubin[2]) by the freezing-point method.

Examined spectroscopically the disazo compound gave an absorption band in strong acid or alkaline solution. According to mebsurements mode by Mc. L. J. Hawley, in alcoholic caustic potash solution it gave a well defined absorption band between $\lambda = 606$ and $\lambda = 536$. In alcoholic hydrochloric acid the absorption band was located between $\lambda = 573{,}5$ and $\lambda = 495{,}5$. The band in hydrochloric acid is weaker and not to well defined as the one in caustic potash solution.

1) Jahresber. ü. die Fortsch. der Tierchemie **5**, 193.
2) Monatsh. Chem. **11**, 61 (1890).

The following table shows the differences observed between the two azo compounds:

	Disazo Compound $C_{32}H_{34}N_4O_6(C_6H_2Br_3N_2)_2$	Monazo Compound $C_{32}H_{35}N_4O_6(C_6H_2Br_3N_2)$
Potassium hydroxide (2%)	Bluish purple	Red
Concentrated Hydrochloric Acid	Bluish purple	Purplish red
Acids or Alkalies	Absorption band	No absorption band
Chloroform	Very soluble	Slightly soluble
Acetic ether	Soluble	Insoluble
Carbon Bisulphide	Soluble	Insoluble
KOH Solution + CO_2	Precipitates	Remains in solution

In neutral or ammoniacal solution the disazo compound has a red color and these solutions show no absorption band.

Azo Compounds formed from Bilirubin with Diazoacetophenone Salts.

As has already been stated Pröscher combined bilirubin with diazo-acetophenone chloride and obtained a compound, which he crystallized from chloroform and to which he assigned the formula, $C_{24}H_{25}N_4O_4$.

After we discovered that tribrombenzene-diazonium acid sulphate combines with bilirubin to form a monazo and a disazo compound, we decided to repeat Pröscher's work. The method used in making the azo compounds was the same as that employed in making the tribrom-monazo and -disazo products given above differing from Pröscher's only in that the diazo-acetophenone acid sulphate was maye by Hantzsch and Jochem's method and that it was isolated and purified before being used. We found that two azo compounds are also formed here, one, the monazo product, not very soluble in chloroform and practically insoluble in carbon bisulphide, and the other, the disazo product (the one analyzed by Pröscher) quite soluble in these solvents. Some of the data given by Pröscher for his product differs slightly from ours.

Carbon bisulphide is the best solvent to use to separate the two azo compounds. The method of separation was the same as with the two tribrombenzene azo compounds. The mixture of the two azo compounds was placed in the paper thimble and extracted in a Soxhlet apparatus with carbon bisulphide until the solvent runs off practically colorless. Part of the solvent was then distilled off and on cooling crystals of the disazo compound separated. On further evaporation more crystals were obtained. These crystals were then collected and re-extracted with carbon bisulphide in the Soxhlet

apparatus. Two or three extractions and crystallizations from this solvent are sufficient to obtain a pure product. After recrystallizing from carbon bisulphide three times, thin, shining crystals one or two millimeters in lenght were obtained. These were submitted to Professor A. C. Gill of the Mineralogical Department of Cornell University, who described them as follows: „The substance crystallizes in elongated wedge-shaped plates, which are frequently aggregated into rosette like forms, red by transmitted light, somewhat pleochroic with purplish and yellowish tinges to the red; oblique extinction showing that they are either monoclinic or triclinic. In converged polarized light they show that the tabular faces are not at right angles to any axis of elasticity, hence the crystals are probably triclinic.“ Another lot obtained in a similar manner were described by Dr. Gill as follows: „The groups of yellowish red to brownish red, thin, tabular crystals are doubtless triclinic and show pleochroism. An optical axis seems to emerge at a small angle with the normal to the flat face.“

Analyses of the product recrystallized three times from carbon bisulphide and dried to a constant weight in a water-oven gave the the following results:

1. 0.1599 gram substance gave 19 cc. of N. at 19° C. and 739.6 mm. bar. (cor.)
2. 0.0919 gram substance gave 8.49 cc. of N/10 NH_3.

	1.	2.	Computed for $C_{32}H_{34}N_4O_6(C_8H_7N_2O)_2$
Percentage of Nitrogen	13.29	12.97	12.99

Analysis No. 1 was made by the Dumas method, No. 2 by first reducing the compound with phosphorus and iodine (Chenel method) and then oxidizing with sulphuric acid and potassium sulphate (Kjeldahl-Gunning method).

These results show that the compound is identical with the product made and analyzed by Pröscher.

The monazo compound insoluble in carbon bisulphide and only slightly soluble in chloroform was placed in a Soxhlet apparatus and exhaustively extracted with these solvents until it was free from the disazo compound. This was quite readily determined by dissolving the monazo compound in alcohol, adding some caustic potash, and examining the solution with the spectroscope. The slightest trace of the disazo compound may be detected by the very marked absorption band. When the monazo compound was thus shown to be free from this disazo product it was dissolved in alcohol, the solution filtered and evaporated to dryness on the water-bath. Only a small quantity of the monazo compound free from the disazo product was obtained. It dissolves in alcohol with a red color, which on the addition of alkalies turns a bluish green and in strong hydrochloric acid, a deep purple. Analysis of this product, dried to constant weight at 100° C., was made by the Chenel modification of the Kjeldahl method and gave the following result:

0.0535 gram of substance gave 4.56 cc. of $N/10 NH_3$

	Found	Calculated for $C_{32}H_{35}N_4O_6(C_8H_7N_2O)$
Percentage of Nitrogen	11.96	11.72

This result shows that the compound is a monazo product and that the product analyzed by Pröscher must therefore by the disazo-compound.

Pröscher gives the product he analyzed the formula, $C_{24}H_{25}N_4O_4$, but this is certainly wrong. Even if we assume the formula, $C_{16}H_{18}N_2O_3$, for bilirubin the product resulting from the action of the diazoaceto-phenone acid sulphate would have the formula $C_{24}H_{24}N_4O_4$ as shown in the following equation:

$$C_{16}H_{18}N_2O_3 + C_8H_7N_2OHSO_4 = C_{16}H_{17}N_2O_3(C_8H_7N_2O) + H_2SO_4$$

As the formula for bilirubin is undoubtedly $C_{32}H_{36}N_4O_6$ the product is certainly a disazo product and the equation representing the reaction is as follows:

$$C_{32}H_{36}N_4O_6 + 2C_8H_7N_2OHSO_4 = C_{32}H_{34}N_4O_6(C_8H_7N_2O) + H_2SO_4$$

We give below the results obtained by Pröscher and the results required by our formula. We have recalculated Pröscher's results from the data given by him, using the international atomic weights (O = 16).

	Calculated for $C_{32}H_{34}N_4O_6(C_8H_7N_2O)_2$	Pröscher's results.
C.	66.61	66.17
H.	5.60	6.04
N.	12.99	12.97

The disazo compound dissolves in alkali, forming a clear blue solution, which gradually changes to green on standing, then to yellow, and finally becomes nearly colorless. Pröscher states that his product dissolved in alkalies with a green color. Neutral and acetic acid solutions of the disazo product have a red color while the solutions in concentrated hydrochloric or sulphuric are purple or blue depending on the amount of acid and pigment present.

Examined spectroscopically, we obtained almost exactly the same absorption bands as those recorded by Formanek[1]) though we could not pretend to read the maximum points as sharply as he does. We used a grating spectroscope and a zirconia light. In alcohol we observe one band with a maximum darkness at about $\lambda = 522$ (Formanek gives this band at $\lambda = 524.9$). Adding concentrated hydrochloric acid to the alcoholic solution gives two bands with a lighter space between at about $\lambda = 539$ (Formanek's bands are recorded at $\lambda = 561.4$ and $\lambda = 525.8$). In alcoholic caustic

1) Zeitschr. physiol. Chemie 29, 614. (1900).

potash solution, according to a measurement made by Dr. Benton Dales, it gives one very marked band with a maximum darkness at $\lambda = 639$. (Formanek gives as the maximum darkness [Dunkelheitsmaximum] for this band in caustic potash solution $\lambda = 643.1$).

Substances more soluble in chloroform.

Küster has reserved to himself the investigation of the substances in ox-gallstones, which resemble bilirubin very closely but are more soluble in chloroform and contain less nitrogen, consequently no attempt at a careful study of them was made. In crystallizing crude bilirubin from chloroform, the more soluble products accumulate in the mother liquors and may be obtained by evaporating off the chloroform on the water-bath or by precipitating the substances from the chloroform solution by means of petroleum ether. Carbon bisulphide, methyl alcohol, ethyl alcohol, ethyl acetate, acetone, benzene, toluene and ether all dissolve some of the material and on concentrating these solutions it separates in imperfectly micro-crystalline masses. Chloroform is the best solvent for the products, which are much more soluble than the bilirubin itself.

About 1.5 grams of the material were dissolved in a mixture of chloroform and benzene and the solvent gradually evaporated. At a concentration of about 200 cc. whe most of the chloroform had been evaporated, a considerable amount of a red micro-crystalline material separated. This was removed and further concentration of the mother liquor gave another micro-crystalline precipitate very much darker in color.

Analyses of these two products by the Chenel modification of the Kjeldahl method gave the following result:

1. 0.1406 gram of the red product gave 9.39 cc. $N/10NH_3$
2. 0.1940 „ „ „ dark „ „ 10.31 cc. $N/10NH_3$

	1.	2.
Percentages of Nitrogen	9.38	7.46

Summary of Results.

The results of this investigation on bilirubin may be summed up as follows:

1. Analyses of the pure, crystallized bilirubin show, that its composition is corrected represented by the formula ($C_{16}H_{18}N_2O_3$).

2. Bilirubin unithes with diazo compounds in acid or neutral solutions to form two series of azo compounds, monazo and disazo compounds.

3. Analyses of the monazo compounds show that they have the formula, $C_{32}H_{35}N_4O_6(N_2R)$. They are formed in much smaller quantity than the disazo compounds, are more readily soluble in alkalies and are not precipitated from these solutions by carbon dioxide.

Their solutions show no absorption bands. In most neutral solvents like carbon bisulphide, chloroform and acetic ether they are less soluble than the disazo products.

4. Analyses of the disazo compounds show that they have the formula, $C_{32}H_{34}N_4O_6(N_2R)_2$. They are soluble in alkalies, and are precipitated trom these solutions by carbon dioxide. Their solutions show characteristic absorption bands.

5. The existence of two series of azo compounds, the monazo with the general formula, $C_{32}H_{35}N_4O_6(N_2R)$, and the disazo wit the formula, $C_{32}H_{34}N_4O_6(N_2R)_2$, shows that the molecular formula for bilirubin must be $C_{32}H_{36}N_4O_6$.

6. The molecular weight determinations of the tribrom-benzene-disazobilirubin are in accord with the results of the analyses of the azo compounds and show that this substance is correctly represented by the formula, $C_{32}H_{34}N_4O_6(N_2C_6H_2Br_3)_2$ and hence that the formula of bilirubin is $C_{32}H_{36}N_4O_6$.

7. Bilirubin has acid properties similar to those of the phenols. It is precipitated from its alkaline solutions by carbon dioxide. It contains no alkyloxy-group and probably no alkylimide group. It does not reduce an ammoniacal solution of silver nitrate, even when the solution is boiled, so that it probably does not contain an aldehyde group. It resembles resorcin very closely in the manner in which it forms monazo- and disazo-products.

8. When reduced with zinc dust or with nascent hydriodic acid, obtained by the action of phosphorus tetraiodide on water, bilirubin gives haemopyrrol, thus showing that it is a derivative of pyrrol. The ease with which bilirubin forms monazo and disazo compounds with diazonium salts, even in the presence of strong acids, also points to the same conclusion.

Cornell University, Ithaka, N. Y., U. S. A., May, 1904.

XXXI.

Stoffwechseluntersuchungen an einem fettleibigen Knaben.

(Aus der medizinischen Klinik zu Strassburg i. Els.)

Von

Felix Reach,

Karlsbad.

Die Frage, ob die pathologische Anhäufung von Fettgewebe im Körper auf Verlangsamung des Stoffwechsels beruhe oder nicht, ist noch immer nicht vollständig gelöst. v. Noorden, Stüve, Thiele-Nehring, Magnus-Levy, Jaquet und Svenson, Zuntz u. A. haben den respiratorischen Gaswechsel Fettleibiger während kurzer Periode im Zustande vollkommener Nüchternheit und Ruhe nach der Geppert-Zuntzschen Methode untersucht; es zeigte sich keine nachweisbare Herabsetzung des Stoffwechsels gegenüber normalen nach Alter, Größe und Konstitution vergleichbaren Personen. — Rubner, Schattenfroh, Broden und Wolpert haben längerdauernde Stoffwechselversuche an Fettleibigen ausgeführt und eine solche Herabsetzung ebenfalls vermißt. Trotzdem ist die Möglichkeit einer Stoffwechselverlangsamung nicht vollständig von der Hand zu weisen. Magnus-Levy und v. Noorden haben ausgeführt, daß Abweichungen von der Norm, die für den Nachweis durch die Untersuchung des respiratorischen Gaswechsels klein sind, immerhin eine allmähliche Entwickelung von Fettleibigkeit erklären könnten. Auch ist es möglich, daß Personen, welche normalen Ruhe-Nüchtern-Stoffwechsel haben, doch dadurch an Brennmaterial sparen, daß ihr Umsatz bei Arbeitsleistung oder nach Nahrungsaufnahme weniger erhöht ist als der anderer. —

Jaquet und Svenson haben versucht, hinsichtlich der zuletzt erwähnten Punkte zu Resultaten zu gelangen; sie bedienten sich dabei ebenfalls der Methode der Respirationsversuche von kurzer Dauer nach Geppert-Zuntz: Untersuchungen des Gaswechsels in längeren Versuchen (24 Stunden und mehr) scheinen für die Entscheidung dieser Frage auch nicht geeignet zu sein, weil bei ihnen die einzelnen Summanden (Ruhe- und Arbeitswerte) nicht gesondert untersucht werden können. Jaquet u. Svenson kamen bei der Untersuchung dreier Fettleibiger in der angedeuteten Richtung zu dem Resultate, daß Arbeit in gleicher

Weise, Nahrungsaufnahme jedoch in geringerem Maße den Umsatz Fettleibiger erhöht, wie den Normaler.

Im Sommersemester 1901 wurde nun auf die Straßburger Klinik ein Fall aufgenommen, der besonders geeignet schien, einen Beitrag zur besprochenen Frage zu liefern:

Paul G., 15 Jahre alt, will bis zu seinem 7. Jahre nicht dick gewesen sein; dann bildete sich ziemlich rasch starke Fettablagerung aus; dieselbe wird jetzt störend durch Kurzatmigkeit bei körperlicher Bewegung (derzeitiges Körpergewicht 63,10 kg); keine sonstigen Bewegungsstörungen. — Der Bursche ist geistig normal und lernt in der Schule gut. Körperlänge 139 cm; Doppelkinn, Nabelumfang 103 cm; in den Achselhöhlen und an den infantilen Geschlechtsorganen nur feiner Lanugo; Thyreoidea nicht sicher tastbar. —

Aus äußeren Gründen ist die Anzahl der vorgenommenen Untersuchungen beschränkt; die angewandte Methode ist die von Geppert und Zuntz. Im Zustande der Nüchternheit wurden 6 Versuche vorgenommen, von denen jedoch einer in die Periode der Behandlung mit Thyreoidintabletten fällt, daher nicht zur Grundlage unserer weiteren Betrachtungen dienen kann, sondern hier nur als Nebenresultat angeführt wird. Dieser Versuch vom 22. Juni zeigt, wie gleich vorweg genommen werden soll, die auch sonst schon öfters beobachtete Steigerung der Kohlensäurebildung während des Gebrauchs von Thyreoidin.

Tabelle I. Nüchternwerte.

Datum	Atemgröße pr. Minute in Litern bei 0° u. 760 mm Druck [1])	CO_2 %	O %	Pro Minute		Körpergewicht kg	Pro Minute und kg		R.-Q.
				CO_2 ccm	O ccm		CO_2 ccm	O ccm	
3. 6.	4,947	3,32	4,51	164,3	223,1	62,5	2,62	3,57	0,736
5. 6.	5,303	3,16	4,09	167,6	216,9	62,2	2,69	3.48	0,773
6. 6.	4,980	3,35	4,52	166,8	225,1	62,2	2,68	3,62	0,741
7. 6.	4,861	3,39	4,27	164,8	207,6	61,6	2,68	3,36	0,794
13. 6.	4,779	3,39	4,37	162,0	208,9	61,6	2,63	3.40	0,776
Durchnittlich	—	—	—	165,1	216,3	—	2,66	3,49	—
22. 6. nach 7 Tagen Thyreoidea-medikation	5,770	3,17	4,34	182,9	250,4	61,5	2,97	4,07	0,730

Die mitgeteilten Beobachtungen ergeben zunächst, daß unser junger Patient im Wachstum etwas zurückgeblieben war. Im Alter von 15 Jahren würde nach Quetelet sowie nach Beneke[2]) eine

1) Für die Ueberlassung der zur Reduktion auf 760 mm Druck nötigen barometrischen Angaben bin ich diesmal wie auch bei einer früher publicirten Arbeit der Direktion der meteorolog. Landesanstalt in Straßburg zu Dank verpflichtet.

2) Zitiert nach Buschan, Eulenburgs Real-Enzyklopädie. 3. Aufl. Artikel: Körperlänge.

Länge von 151—152 cm entsprechen; auch der Befund an den Genitalien sowie betreffs der Behaarung zeigt das Zurückbleiben an; umsomehr muß das Gewicht von 63,1 kg auffallen. Nach den Messungen von Quetelet, Beneke und Landois[1]) beträgt das Durchschnittsgewicht 15jähriger Jünglinge zwischen 42—46 kg. Dieser großen Abweichung von der allgemeinen Norm entsprach auch durchaus der allgemeine Eindruck, den unser Patient machte.

Wenn man nun noch bedenkt, daß er bis zum 7. Jahre nicht abnorm dick gewesen sein will, so hat für diesen Fall die Annahme eines verlangsamten Stoffwechsels viel für sich.

Die Fälle von jugendlicher und rasch aufgetretener Fettsucht sind jedenfalls diejenigen, welche bei der Frage nach der Aetiologie dieser Krankheit am meisten in Betracht zu ziehen sind. —

Was nun die respiratorischen Werte anbelangt, so finden wir zunächst in den Nüchternversuchen den Sauerstoffverbrauch und die Kohlensäurebildung in Uebereinstimmung mit allen bisher untersuchten Fällen normal; auffallend ist hingegen die geringe Steigerung nach Nahrungsaufnahme. —

Unser Patient nahm am 13. Juni um 11 Uhr vormittag folgende Mahlzeit zu sich: 300 g Fleisch, 150 g Schwarzbrot, 300 g Gemüse und 100 g Milch. — Nach den zahlreichen Untersuchungen von Magnus-Levy[1]) müßten wir erwarten, daß in den ersten 5 Stunden nach einer der artigen Mahlzeit der Stoffwechsel um ein Beträchtliches (bis zu 20 %) gesteigert wäre; der Respirationsversuch ergab jedoch in unserem Falle:

Tabelle II. Verdauungswerte.

Zeit	Atemgröße pro Minute in Litern bei 0° und 760 mm Druck	CO_2 %	O %	Pro Minute CO_2 ccm	Pro Minute O ccm	R.-Q.
1 Uhr 24 Min.	5,254	3,45	4,33	181,3	227,5	0,797
3 „ 17 „	5,476	3,31	4,56	181,3	249,7	0,726

Unser Patient zeigt mithin ein geringeres Anwachsen des Stoffwechsels nach Nahrungsaufnahme als normale Personen. Ich bin weit entfernt, auf einen einzigen Fall und einen einzigen Versuch weitgehende theoretische Schlußfolgerungen basieren zu wollen. Das beigebrachte Zahlenmaterial darf aber wohl als ein Baustein angesehen werden, der sich im Vereine mit anderen zum Aufbau einer Theorie der Fettleibigkeit wird verwerten lassen.

Schließlich sage ich Herrn Geheimrat Professor Naunyn für die Ueberlassung des Falles und die mir zu teil gewordene Unterstützung auch an dieser Stelle meinen besten Dank.

1) Magnus-Levy, Pflügers Archiv. Bd. 55.

XXXII.

Einige Beobachtungen über die Verdauung der Stärke bei Aplysien und das Rhamnosan der Ulva lactuca.

(Aus der zoologischen Station zu Neapel und dem chemischen Laboratorium des physiologischen Instituts zu Breslau.)

Von

F. Röhmann,

Breslau.

Die Nahrung der auf dem Lande lebenden Schnecken besteht bekanntlich fast ausschließlich aus Pflanzen. Die Pflanzenteile werden durch einen eigenen Kauapparat zerkleinert und unterliegen im vorderen Teile des Darmabschnittes, dem Oesophagus mit seinen etwaigen Ausweitungen bezw. dem sogenannten Magen, der Einwirkung von Verdauungssäften. Letztere werden in der großen Mitteldarmdrüse bereitet. Durch eine Oeffnung, welche aus dem Darm in die Drüse hinein bezw. aus der Drüse in den Darm führt, gelangen diese Enzyme mit dem Sekret der Drüse in den Vorderdarm.

Zur Umwandlung der Stärke dient ein diastatisches Ferment, welches sich nicht nur aus der Mitteldarmdrüse selbst extrahieren, sondern sich auch in ihrem Sekret nachweisen läßt. Nach Versuchen von W. Biedermann und P. Moritz ist „seine Wirkung eine energische; es spaltet die Stärke bis zum Traubenzucker". Neben diesem Enzym findet sich auch ein Rohrzucker spaltendes und ein die Stoffe der Zellwände lösendes Enzym (Cytase).

Die Spaltungsprodukte der Stärke werden ebenso wie die anderen Nahrungsstoffe in der Mitteldarmdrüse resorbiert. Es bildet sich bei reichlicher Stärkefütterung Glykogen, welches sich in der Mitteldarmdrüse in sehr erheblichen Mengen ablagern kann und bei Nahrungsentziehung wieder allmählich verschwindet. Auch Fett scheint sich aus der resorbierten Stärke zu bilden.

Wir finden also bei den Landschnecken, einer der niedrigst stehenden Tierklasse, ein Verhalten der Kohlehydrate, welches dem bei den höchst organisierten Wirbeltieren völlig entspricht.

Unter den im Wasser lebenden Schnecken gibt es eine Art, die Aplysien, die „Seehasen", welche ebenso wie die Landschnecken ganz

besondere Pflanzenfresser sind. „Scharenweise weiden sie auf den Tangwiesen des Meeresbodens. Es ist anziehend zu sehen, wenn zu den Tieren im Aquarium mit Algen bewachsene Steine gebracht werden, von allen Seiten kommen sie angekrochen, um die Steine abzugrasen und binnen wenigen Stunden sind alle kahl gefressen.“ (Leitfaden f. d. Aquarium d. zool. Station zu Neapel. 1894. S. 81). Die hier erwähnte Alge ist die Ulva lactuca. Sie ist stärkehaltig.

Es schien mir nun von Interesse, zu untersuchen, ob auch bei diesen Aplysien die Stärke in ähnlicher Weise verdaut wird wie bei den Lungenschnecken des Landes. Diese Untersuchung reizte mich besonders auch, weil ich hoffte, durch sie einen Beitrag zur Frage nach der Herkunft des Fettes, welches sich in so großen Mengen in manchen Tieren des Meeres findet, liefern zu können. Dieses Fett kann ebenso wie das Fett der Landtiere am letzten Ende nur von den chlorophyllhaltigen Organismen herstammen, von der beim Assimilationsprozeß gebildeten Stärke oder — in geringerem Umfange — von dem bei der Assimilation gebildeten Fett. Bei der Gefräßigkeit der Aplysien hielt ich es für sehr wahrscheinlich, daß sie aus der Stärke der Ulva lactuca Fett bilden würden. Da nun weiter die Aplysien unter den Dekapoden sehr gefährliche Feinde haben sollten und diese wieder anderen Tieren zur Nahrung dienen, so hoffte ich zeigen zu können, wie auch bei den Tieren des Meeres das von der Pflanze herstammende Fett von einer Tierart zu anderen gelangte.

Die Ausführung der Untersuchung wurde mir ermöglicht durch ein Stipendium der Gräfin Bose-Stiftung, welches mir gestattete, während der Monate September und Oktober 1898 an der zoologischen Station zu Neapel zu arbeiten. Den Leitern der Station spreche ich für die Liberalität, mit der sie mir die Mittel der Station zur Verfügung stellten, meinen verbindlichsten Dank aus, im besonderen auch Herrn Cav. Dr. Lo Bianco, welcher mich in stets liebenswürdiger Weise mit dem erforderlichen Material versorgte.

Die Hoffnung, durch ein Studium der Kohlehydratverdauung bei Aplysien einen Aufschluß über die Herkunft des Fettes bei Seetieren zu erhalten, erwies sich jedoch als trügerisch. Die Ulva lactuca enthält Stärke. Die Mengen Fett, die ich in den Aplysien fand, war aber eine äußerst geringe. Die Stärke der Ulva lactuca wird zwar von den Aplysien sehr vollständig verdaut und zwar ebenso wie bei den Landschnecken durch ein Enzym, welches von der Mitteldarmdrüse abgesondert und in den Vorderdarm ergossen wird. Aber die Menge der Stärke, welche in der Ulva lactuca enthalten ist, ist relativ gering. Die Mitteldarmdrüse der Aplysien enthält kein Glykogen. Die Menge der Nahrungsstoffe ist anscheinend zu gering, um eine Fettbildung zu ermöglichen.

Bei diesen Versuchen wurde in den Extrakten der Mitteldarmdrüsen eine kohlenhydratähnliche Substanz gefunden, welche sich mit Jod nicht färbte und sich sehr bald als ein Pentosan erwies. Da dieses kaum in der Drüse selbst entstanden sein konnte, wurde die Ulva lactuca auf die Anwesenheit eines Pentosans geprüft und ein solches auch tatsächlich in ihm gefunden.

Eine eingehendere Untersuchung dieser Substanz, bei welcher ich mich der wertvollen Mitarbeit von Herrn Dr. S. Lang aus Karlsbad zu erfreuen hatte, ergab, daß bei ihrer Hydrolyse Rhamnose entsteht, und zwar sowohl bei der aus der Ulva wie bei der aus der Mitteldarmdrüse. Die Ulva lactuca enthält also neben Stärke ein Rhamnosan. —

1. Ueber das stärkespaltende Enzym der Aplysien.

Wenn man frisch gefangene Aplysien mit Pellieterin[1]) tötet und den Darmkanal freilegt, so erweist er sich prall gefüllt mit den grünen Massen fein zerkleinerter Ulva. Er enthält aber auch verschiedene Foraminiferen, Fragmente, welche kleinen Ophiuren angehören, kleine Schalen von Tröchus, Mytilus u. a. Es ist möglich, daß diese tierischen Bestandteile zum Teil nur zufällig mit der Ulva in den Darmkanal gelangt sind, aber andererseits doch sehr wahrscheinlich, daß nicht nur die pflanzliche Ulva die Nahrung der Aplysien bildet.

Läßt man die Tiere hungern, so sammelt sich im Ingluvium und Magen eine klare, bernsteingelbe Flüssigkeit, welche nach meinen Beobachtungen auf Lakmus nur ganz schwach sauer reagiert und rothes Lakmuspapier nicht bläut. Bottazzi gibt an, daß sie stark sauer reagiert. Sie enthält geringe Mengen von Eiweiß und reduziert, nachdem man das Eiweiß mit Salzsäure und Phosphorwolframsäure entfernt hat, alkalische Kupferlösung nicht oder nur sehr schwach. Diese Flüssigkeit enthält ein diastatisches Ferment, welches Stärke unter Bildung von Traubenzucker spaltet.

Versuch I. 4. 10. 98.

5 ccm der Flüssigkeit aus dem Vorderdarm von Aplysien, die 9 Tage gehungert hatten, wurden mit 50 ccm 1 proz. Stärkekleisters und etwas Thymol digeriert.

nach 24 Stunden färbt sich die Lösung mit Jod nicht, starke Reduktion;

nach 48 Stunden ergibt die Titrierung mit Knappscher Lösung ein Reduktionsvermögen, welches einer Menge von 0,20 g Traubenzucker entspricht.

Versuch II. 7. 10. 98.

5 ccm der Flüssigkeit aus dem Vorderdarm hungernder Aplysien wurden mit 50 ccm 1 proz. Stärkekleister und 1 ccm Toluol digeriert:

nach 24 Stunden: Reduktionsvermögen entsprechend 0,23 g Traubenzucker, beim Erhitzen mit essigsaurem Phenylhydrazin reichlicher Niederschlag von Glukosazon.

Diese Flüssigkeit, die sich beim Hungern im Vorderdarm der Aplysien ansammelt, dürfen wir wohl im wesentlichen als das Sekret der Mitteldarmdrüse betrachten. Der Beweis hierfür ließe sich vielleicht durch eine Analyse der anorganischen Bestandteile erbringen. Es

1) Vgl. K. Schönlein, Zeitschrift f. Biol. Bd. 36. (NF. 18). S. 523.

würde sich dann vermutlich zeigen, daß ihre Zusammensetzung eine andere als die des Seewassers ist. Sie entspricht dem Sekret, welches Biedermann und Moritz im Vorderdarm bei Helix pomatia fanden. Auch dieses enthält, wie bereits erwähnt, ein Ferment, welches Stärke bis zum Traubenzucker spaltete. Es rötete ebenfalls blaues Lakmuspapier schwach, färbte aber im Gegensatz zum Sekret der Aplysien rotes Lakmuspapier stark blau.

Stammt das diastatische Ferment aus der Mitteldarmdrüse, so muß es auch in dieser nachzuweisen sein. Dies ist denn auch der Fall, wie die folgenden Versuche zeigen.

Versuch III. 21. 9. 98.

Eine Aplysia wird mit Pellieterin getötet. Der Darm wird zur Entfernung der Ulvareste mit Wasser ausgespült, die Mitteldarmdrüse zerrieben und nach Zusatz von etwa dem gleichen Volumen Wasser zentrifugiert.

a) 10 ccm Extrakt werden mit 50 ccm Wasser und 1 ccm 10proz. alkoholischer Thymollösung 22 Stunden digeriert: kein Zucker nachweisbar.

b) 10 ccm Extrakt werden mit 50 ccm 1proz. Stärkekleister und 1 ccm Thymollösung 4 Stunden digeriert:

Die Lösung wird nach Zusatz einiger Tropfen Essigsäure aufgekocht, das Volumen gemessen, filtriert, im Filtrat das Reduktionsvermögen durch Titrieren mit Knappscher Lösung bestimmt.

Das Reduktionsvermögen entspricht 0,14 g Traubenzucker.

c) 10 ccm Extrakt werden mit 50 ccm 1proz. Stärkekleister und 1 ccm Thymollösung 22 Stunden digeriert.

Das Reduktionsvermögen entspricht 0,21 g Traubenzucker.

Zum Vergleich werden:

d) 1 ccm menschlicher Speichel mit 50 ccm 1 proz. Stärkekleister und 1 ccm Thymollösung 4 Stunden digeriert.

Das Reduktionsvermögen entspricht 0,17 g Traubenzucker.

e) 22 Stunden digeriert.

Das Reduktionsvermögen entspricht 0,19 g Traubenzucker.

Versuch IV. 23. 9. 98.

Die Mitteldarmdrüse wird zerrieben und ohne Zusatz von Wasser zentrifugiert, Menge der Flüssigkeit etwa 30—40 ccm.

5 ccm der Flüssigkeit werden mit 50 ccm 1 proz. Stärkekleister und 1 ccm Toluol digeriert, die Flüssigkeit wird mit sehr verdünnter Salzsäure versetzt, bis blaues Lakmoidpapier schwach gerötet wird, unter Zusatz von ein wenig Kalziumkarbonat aufgekocht, gemessen, filtriert und mit Knappscher Lösung titriert:

a) nach 3 Stunden:

Reduktionsvermögen entsprechend 0,15 g Traubenzucker. Niederschlag von typischem Glukosazon.

b) nach 24 Stunden:

Reduktionsvermögen entsprechend 0,36 g Traubenzucker. Noch reichlicherer Niederschlag von Glukosazon.

Ein Vergleichsversuch, bei welchem 1 ccm Speichel und 50 ccm 1 proz. Stärkekleister unter Zusatz von 1 ccm Toluol digeriert wurden, ergab nach 3 Stunden ein Reduktionsvermögen, das 0,14 g Traubenzucker entsprach.

Also auch durch die Wasserextrakte der Mitteldarmdrüse wurde die Stärke unter Bildung von Traubenzucker gespalten. Die Intensität der in einer Drüse enthaltenen Fermentmenge entspricht etwa der Wirkung von 5—10 ccm normalen menschlichen Speichels, ist also durchaus nicht unbedeutend.

2. Untersuchung der Mitteldarmdrüsen von Aplysien auf Glykogen und Zucker.

Zur Untersuchung auf Glykogen wurde die Mitteldarmdrüse einer Aplysie unmittelbar nach dem Durchspülen des Darmkanals in siedendes Wasser geworfen und in diesem eine zeitlang gekocht. Dann wurde durch Gaze abgepreßt und zentrifugiert. Ueber dem Niederschlag stand eine vollkommen klare braune Flüssigkeit, welche kein Glykogen enthalten konnte. Sie wurde eingeengt und mit Alkohol gefällt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, das alkoholische Filtrat wurde eingeengt, noch einmal mit Alkohol versetzt. Die geringe Fällung wurde abfiltriert und der Rückstand mit essigsaurem Phenylhydrazin erhitzt. Es entstand kein Osazonniederschlag.

Die Mitteldarmdrüse enthielt also weder Glykogen noch Traubenzucker. Auch andere Zucker konnten nicht vorhanden sein.

Auch in einer Anzahl anderer Versuche ließ sich weder Glykogen noch ließ sich mit der Reduktionsprobe Zucker nachweisen, der letztere auch nicht, nachdem der Drüsenextrakt eine zeitlang digeriert worden war. Demgegenüber steht eine Angabe von Botazzi, nach welcher die Drüse stets eine gewisse Menge von Zucker enthält, welche wechselt, je nachdem das Tier mehr oder weniger Ulva zur Verfügung hatte. Es ist mir fraglich, ob diese Angabe richtig ist und nicht vielleicht darauf beruht, daß die Anwesenheit von Zucker vorgetäuscht wurde durch Zersetzungsprodukte des Pentosans, welche beim Anstellen der Trommerschen Probe entstanden. Botazzi scheint letztere ohne weiteres auf den wäßrigen Extrakt der Drüse angewandt zu haben.

3. Das Rhamnosan aus der Mitteldarmdrüse von Aplysien.

Der soeben erwähnte Niederschlag, welcher durch Alkokol im Wasserextrakt der Mitteldarmdrüse entstand, löste sich leicht wieder in Wasser. Die Lösung war opaleszent, sie ragierte auf Lakmoid stark alkalisch und enthielt noch in reichlicher Menge anorganische Bestandteile. Um sie zu entfernen, wurde die Lösung mit verdünnter Salzsäure für Lakmoid neutralisiert und in Pergamentschläuchen gegen wiederholt gewechseltes Chloroformwasser dialysiert. Auch jetzt enthielt die Lösung im Schlauch noch Kalzium. Sie wurde deshalb mit

oxalsaurem Natrium versetzt und noch einmal gegen Chloroformwasser dialysiert. Dann wurde sie eingeengt, vom oxalsauren Kalk abfiltriert, weiter eingeengt und mit Alkohol gefällt. Beim Auflösen des Niederschlages schied sich noch einmal eine kleine Menge von oxalsaurem Kalk ab, welche durch Dekantation und Filtration entfernt wurde. Die Lösung wurde eingeengt, bei Zusatz von Alkohol entstand zunächst eine starke Opaleszenz, aus der sich bei Zusatz einer Spur von Chlornatrium der Niederschlag abschied. Durch Behandlung mit Alkohol und Aether wurde er in ein farbloses Pulver übergeführt. Dasselbe löste sich leicht in Wasser und gab starke Pentosenreaktionen.

2,5 g wurden nach Tollens und Krüger[1]) mit 100 ccm 12proz. Salzsäure unter Ersatz des verdampfenden Wassers destilliert. Das Destillat gab auf Xylidinazetatpapier einen gelben Fleck mit ziemlich breitem roten Rand. Von den 400 ccm des Destillats wurden 200 ccm mit 0,3 g Phlorogluzin gefällt. Die Menge des hierbei ausfallenden Phlorogluzids betrug 0,291 g. Aus 100 Teilen der Substanz bildet sich also ein Gemenge von Furfurol und Methylfurfurol, das 23,3 % Phlorogluzid lieferte.

Die Substanz war also ein Pentosan bezw. Methylpentosan.

Ihre Lösung drehte links. 0,3589 g lufttrockner Substanz, entsprechend 0,3152 g trockner, wurden in Wasser gelöst, die Lösung war noch opaleszent; die Opaleszenz verschwand auf Zusatz von etwas Salzsäure. Beim Versuch, die Lösung mit Natronlauge zu neutralisieren, entstand in geringer Menge ein gelatinöser Niederschlag (Magnesiumhydroxyd?), die Lösung wurde auf 10 ccm aufgefüllt und filtriert. Sie drehte im 1. Dezimeterrohr 2° 55′. Hieraus berechnet sich für trockne aschehaltige Substanz $[\alpha]$ D zu —92,7°.

Zur Untersuchung der Spaltungsprodukte wurden unter Alkohol aufbewahrte Mitteldarmdrüsen im Gewicht von 190 g zerkleinert, mit Alkohol solange ausgekocht, bis dieser sich nicht mehr grün färbte, und hierauf mit heißem Wasser extrahiert. Die Extrakte wurden koliert, gegen Lackmoid neutralisiert, eingeengt und nach Zusatz von etwas Thymol in fließendem Wasser dialysiert: Der Inhalt der Dialysatorschläuche wurde eingedampft und nach Zusatz von etwas Salzsäure mit Alkohol gefällt. Der Niederschlag wurde noch mehrmals gelöst und wieder mit Alkohol gefällt. Von dem so erhaltenen Pentosan wurden 12 g mit 96 ccm 2 proz. Schwefelsäure während 18 Stunden im kochenden Wasserbade erhitzt, die Flüssigkeit mit Barythydrat neutralisiert, das Filtrat vom Baryumsulfat mit Kohlensäure behandelt und das Filtrat vom Baryumkarbonat im Vakuum zum Syrup verdunstet. Der Syrup wurde mit Alkohol extrahiert, das Alkoholextrakt wieder im Vakuum zum Syrup eingedampft und dieser noch einmal mit Alkohol extrahiert. Aus dem Alkoholextrakt schieden sich beim Stehen Kristalle aus. Die Mutterlauge wurde abgesaugt und durch Waschen mit Alkohol entfernt. Die Kristalle wurden aus Alkohol umkristallisiert. Das aus ihnen erhaltene Phenylosazon, Bromphenylhydrazon und Bromphenylosazon stimmten in Aussehen

1) Landwirtsch. Versuchsst. Bd. 46. S. 85. 1897.

und Schmelzpunkt mit den entsprechenden Verbindungen der Rhamnose überein. Die sichere Identifizierung erfolgte auf kristallographischem Wege (s. u.).

Die durch Alkohol fällbare Substanz, welche im Extrakt der Mitteldarmdrüsen von Aplysien vorhanden ist, ist also ein Rhamnosan.

4. Die Stärke der Ulva lactuca.

Der Nachweis der Stärke im Thallus der Ulva lactuca läßt sich sehr leicht mit Hilfe des Mikroskops führen. Um das Chlorophyll zu entfernen, legt man Stücke des Thallus in Alkohol und bringt sie dann in Jodgummi oder Jodglyzerin (Gemisch von Jodjodkalium und Gummi arab. bez. Glyzerin). Noch besser ist es, sie zuvor mit Natronlauge und dann mit verdünnter Essigsäure zu behandeln. Die Stücke färben sich sehr deutlich blauschwarz. Unter dem Mikroskop sieht man die durch Jod blaugefärbte Stärke teils fein verteilt in den Zellen, teils in größeren eckigen Körnchen, die einzelnen liegen oder mosaikartige Flächen bilden.

Die Menge der Stärke wurde annähernd in folgender Weise bestimmt: 10 g lufttrockener feingemahlener Ulva wurden mit 80 ccm Wasser und 2 ccm konzentrierter Schwefelsäure im kochenden Wasserbade am Rückflußkühler erhitzt.

Nach drei Stunden wurden 20 ccm mit kohlensaurem Kalk neutralisiert, der Niederschlag abgesaugt, gewaschen und das Filtrat auf 30 ccm gebracht, nach dem Verdünnen mit dem gleichen Volumen Wasser wurden 25 ccm Knappscher Lösung (= 0,052 g Traubenzucker) von 4,4 ccm der Flüssigkeit reduziert. Eine andere Probe wurde mit Hefe behandelt, jetzt waren zur Reduktion nur 6,4 ccm erforderlich.

Nach weiteren 3 Stunden hatte das Reduktionsvermögen nicht mehr zugenommen. Die zur Reduktion von 25 ccm Knappscher Lösung erforderlichen Mengen waren: vor dem Vergären 4,5 ccm, nach dem Vergären 7,0 ccm.

Die Menge der reduzierten Substanzen, ausgedrückt in Traubenzucker, betrugen hiernach für 100 g lufttrockener Ulva: insgesamt 28,4 g, nach dem Vergären 19,5 g, also vergärbar 8,9 %.

Man wird hiernach die Menge der Stärke auf etwa 9% der lufttrockenen Ulva schätzen können.

Außer Stärke sind aber, wie die Zahlen zeigen, noch in sehr beträchtlicher Menge andere Substanzen in der Ulva enthalten, welche beim Kochen mit Schwefelsäure reduzierende, nicht gärungsfähige Stoffe liefern. Dies sind Pentosane.

5. Die Pentosane der Ulva lactuca, im besonderen das Rhamnosan.

Wenn man die Ulva mit Wasser extrahiert, so geht gleichzeitig mit der Stärke eine Substanz in Lösung, welche in ausgesprochenem Maße die Pentosenreaktionen gibt, es bleiben aber auch sehr ansehn-



liche Mengen ungelöst. Am besten zeigt dies eine Pentosanbestimmung nach Tollens. Die nicht extrahierte Ulva lieferte 10,8—11,3 % Phloroglucid (s. o.), die extrahierte 8,12—8,25 %, also etwa $^1/_5$ der pentosanliefernden Substanzen sind in Wasser löslich. Mit Rücksicht auf die Beobachtungen an der Mitteldarmdrüse der Aplysien wurde das lösliche Pentosan einer weiteren Untersuchung unterworfen.

Darstellung des Rhamnosans.

Es handelte sich zunächst darum, das lösliche Pentosan von der Stärke zu trennen. Dies gelingt, wenn man die Stärke durch Speicheldiastase saccharifiziert. Fällt man dann die Lösung mit Alkohol, so bleiben bei geeignetem Alkoholzusatz die Dextrine mit der Maltose in Lösung, während sich die Pentosane ausscheiden. Hiernach gestaltete sich die Darstellung des löslichen Pentosans folgendermaßen:

300 g lufttrockene, fein gemahlene Ulva wurden mit 2 Liter Wasser und 100 ccm Speichel nach Zusatz von 20 ccm Toluol für 48 Stunden in dem Wärmekasten bei 40° C. stehen gelassen, indem die dicke Masse zeitweise umgerührt wurde. Dann durch Gaze auf einer Nutsche wurde abgesaugt und die Masse wiederholt mit Wasser gründlich ausgekocht. Im ganzen lösten sich hierbei 35—40 % der Ulva auf.

Das Wasserextrakt wurde eingeengt und mit Alkohol gefällt. Die Fällung wurde in Wasser gelöst und wieder mit Alkohol gefällt und dies so oft wiederholt, bis der Alkohol keine wesentlichen Mengen von reduzierender Substanz mehr aufnahm. Der Niederschlag wurde durch Behandlung mit Alkohol und Äther zur Trockne gebracht.

Die Ausbeute an lufttrockener Substanz betrug 101 g. Beim Trocknen auf 100—110° verlor die Substanz 15,2 % ihres Gewichts. Die lufttrockene Substanz enthielt nicht weniger als 32 % Asche. Um diese, wenn möglich, zu entfernen, wurde ein Teil der Substanz in Wasser gelöst und gegen Chloroformwasser, das mit Essigsäure angesäuert worden war, dialysiert. Hierbei sank der Aschengehalt auf 9,5 %, anscheinend gingen aber auch nicht unbeträchtliche Mengen des Pentosans durch den Dialyser hindurch. Die Asche enthielt Kalzium und Magnesium.

Verschiedene Versuche, zu aschefreien Präparaten zu gelangen, führten bisher zu keinem befriedigenden Ergebnis. Die Verbrennungen, welche mit diesen Präparaten ausgeführt wurden, ergaben auf aschefreie Substanz berechnet, für Kohlenstoff 34,9 bis 36,3 %, für Wasserstoff 5,58 bis 5,63 %.

Die wässerige Lösung des Pentosans drehte links. Das Drehungsvermögen wurde zu [α] D — 99 bis 102° gefunden, berechnet auf trockene, aschefreie Substanz.

Versuche.

a) 10 g des Roh-Pentosans, das unter Dialyse gewonnen worden war, wurden in 200 ccm Wasser gelöst und mit 250 ccm 94 proz.

Alkohol versetzt. Bei Zusatz von ein wenig Chlornatrium schied sich ein grünlich-flockiger Niederschlag ab, der abfiltriert wurde. Das weißlich opalisierende Filtrat gab bei weiterem Zusatz von 450 ccm Alkohol einen grobflockigen Niederschlag (Fr. I, 5,5 g); aus dem Filtrat ließen sich noch durch weiteren Zusatz 2,2 g fällen (Fr. II.)

Fraktion I.

Wassergehalt 15,7 %. Aschegehalt der trockenen Substanz 18,3 %. Spuren von Stickstoff.

0,277 der lufttrockenen Substanz in 24,7 ccm. α im 1 Dec.-Rohr —46′.

$[\alpha]$ D — 99°.

Fraktion II.

Wassergehalt 13 %. Aschengehalt der trockenen Substanz 20,5 %. Spuren von Stickstoff.

0,274 g lufttrockener Substanz in 24,7 ccm Wasser im 1 Dec.-Rohr — 46′.

b) Ein anderes unter Dialyse gewonnenes Präparat.

Wassergehalt 16,9 %. Aschengehalt der trockenen Substanz 10,6 %.

0,548 g lufttrockener Substanz in 24,9 ccm Wasser im 1 Dec.-Rohr — 1°40′.

$[\alpha]$ D — 102°.

Hydrolytische Spaltung des Rhamnosans.

Beim Kochen mit verdünnter Schwefelsäure nimmt die Linksdrehung ab, die Acidität nur wenig zu.

Versuche.

3,1 g eines dialysierten Pentosans werden in 80 ccm Wasser gelöst und mit 1,8 ccm konz. Schwefelsäure 5 Stunden im kochenden Wasserbade am Rückflußkühler erhitzt.

5 ccm des Gemisches erfordern zur Neutralisation für Phenolphtalein vor dem Erhitzen 16,5 ccm $^1/_4$ Normalnatronlauge
nach „ „ 17,6 „ $^1/_4$ „

Die neutralisierte Lösung wird mit Wasser auf 25 ccm aufgefüllt, sie dreht im 1 Dez.-Rohr vor dem Erhitzen α — 25
nach „ „ α — 4.

Aehnlich war das Ergebnis beim Erhitzen mit Bromwasserstoff.

Versuch.

5 g des dialysierten Kohlenhydrats werden in Wasser gelöst, mit 10 ccm 25 prozentiger Bromwasserstoffsäure versetzt und auf 100 ccm aufgefüllt.

10 ccm erfordern zur Neutralisation für Phenolphtalein

vor dem Erhitzen	36,4 ccm $^1/_{10}$ Normalnatronlauge
nach 3 stünd. Erhitzen i. kochd. Wasserbd.	41,6 „
„ 6 „ „ „ „ „	41,7 „
„ 12 „ „ „ „ „	42,2 „



Das Reduktionsvermögen, welches die Flüssigkeit hierbei annahm, wurde durch Titrieren mit Fehlingscher Lösung bestimmt. 10 ccm der Lösung wurden nach 3stündigem Kochen mit $^{1}/_{10}$ Normalnatronlauge neutralisiert, das Volumen betrug jetzt 51,6 cm. Von diesen waren 11,4 ccm erforderlich, um 5 ccm Fehlingscher Lösung zu reduzieren, nach 6stündigem Erhitzen war das Reduktionsvermögen annähernd das gleiche. Unter der Annahme, daß das Reduktionsvermögen nur von Rhamnose herrührt, würden aus 100 Teilen des lufttrockenen Pentosans 23,8 Teile Ramnose entstehen (auf aschenfreie, trockene Substanz berechnet etwa 32 %.

5 g des löslichen Pentosans wurden nach Tollens und Krüger mit Salzsäure destilliert und die jedesmal abdestillierten 30 ccm getrennt aufgefangen. Fraktion I gab auf Xylidinazetatpapier einen schwachgelben Fleck mit starkrotem Rande, Fraktion II, III, IV einen starkgelben Fleck, um ihn ebenfalls ein starkroter Rand, bei Fraktion V wurde die Reaktion schwächer. Die Fraktionen II bis V zeigten ferner nach dem Erwärmen mit Salzsäure im Spektroskop den Streifen des Methylfurfurols. Bei der Destillation mit Salzsäure entsteht also Furfurol und Methylfurfurol. Wurde in gleicher Weise der Rückstand der Ulva, welcher nach Behandlung mit Speichel und Auskochen mit Wasser zurückblieb, untersucht, so wurde nur Furfurol, kein oder nur Spuren von Methylfurfurol gefunden.

Die Menge von Phloroglucid, welche aus dem löslichen Rohpentosan gewonnen wurde, betrug 17—18 % der lufttrockenen aschehaltigen Substanz.

Darstellung der Rhamnose.

50 g des Pentosans wurden mit 400 ccm 2prozent. Schwefelsäure während 18 Stunden im kochenden Wasserbade erhitzt. Dann wurde mit Barythydrat bis zur Braunfärbung von Curcumapapier versetzt, ins Filtrat Kohlensäure eingeleitet, filtriert, im Vakuum eingeengt, mit 94prozent. Alkohol ausgekocht, im Vakuum eingeengt, noch einmal mit Alkohol aufgenommen und das Extrakt im Vakuum eingeengt. Beim Stehen schied sich aus dem Syrup eine Kristallmasse aus. Die Kristalle wurden abgesaugt und aus Alkohol umkristallisiert, auch aus der Mutterlauge wurde noch eine weitere Menge derselben Kristalle gewonnen, nachdem sie durch Aufnehmen mit Alkohol von harzigen Massen befreit und durch Behandeln mit Kohle weiter gereinigt worden war. Durch wiederholtes Umkristallisieren aus Alkohol und Wasser unter Anwendung von Kohle wurden die Kristalle völlig gereinigt. Die Lösung dieser Kristalle reduzierte und drehte rechts.

Das Drehungsvermögen $[\alpha]_D$ war + 8,2° (Rhamnose dreht + 8 bis 9°). Gewicht der Lösung 10,1685, der gelösten Substanz 0,6264, des zur Lösung benutzten Wassers 9,9723, der beobachtete Drehungswinkel + 31′.

Phenylosazon: Glänzende, gelbe, durchaus einheitliche Nädelchen in Garben angeordnet, aus heißem Alkohol unter Zusatz von Wasser umkristallisiert, Schmelzpunkt 179—180°.

Bromphenylhydrazon: Weiße, silberglänzende Plättchen, oft

sternförmig gruppiert, leicht löslich in heißem Wasser, aus heißem Wasser umkrystallisiert, Schmelzpunkt 160—161°. (Ein in gleicher Weise aus Rhamnose hergestelltes Bromphenylhydrazon zeigte denselben Schmelzpunkt. Naumann[1]) fand ihn zu 160° C.

Bromphenylosazon: Lange, feine, hellgelbe, verfilzte Nadeln, leicht löslich in heißem Wasser und Alkohol. Schmelzpunkt nach Lösen in Alkohol und Fällen mit Wasser 208—210°. Für das Bromphenylosazon von Rhamnose aus Quercitrin wurde derselbe Schmelzpunkt erhalten. (E. Fischer und Tafel fanden ihn bei schnellem Erhitzen zu 180°. Ber. 20. 1092.) Die aus der Mutterlauge der Kristalle erhaltenen Osazone zeigten dasselbe Verhalten.

Bei der Spaltung des Pentosans entsteht also Rhamnose, und zwar nur Rhamnose. Das Pentosan der Ulva lactuca ist daher als Rhamnosan zu bezeichnen.

Eine dankenswerte Bestätigung hierfür lieferte die kristallographische Untersuchung, welche auszuführen Herr Privatdozent Dr. Arthur Sachs die große Liebenswürdigkeit hatte. Sie ermöglichte es zugleich, den sicheren Beweis dafür zu erbringen, daß der Zucker, welcher bei der Spaltung des Pentosans aus der Mitteldarmdrüse der Aplysien entstand, ebenfalls Rhamnose war.

„Die Kristalle von Rhamnose aus Ulva I, Ulva II und aus der Mitteldarmdrüse von Aplysia sind identisch, sie besitzen sämtlich Winkel, die denen von Hirschwald (Ann. d. Chemie Bd. 196, S. 330) und Vrba (Sitzungsber. d. k. k. Akad. d. Wiss. Wien 80 (1) 7.—12. Juni 1879) am Isodulcit beobachteten entsprechen. Der Habitus nur ist bei allen drei Sorten verschieden. Die Rhamnosekristalle aus Ulva (große Kristalle) sind tafelig nach der Basis c, sie besitzen c = (001), a = (100), q = (011) und r = (101):

	beobachtet Sachs	Hirschwald
c : a = 001 : 100 =	84° 55	84° 53
c : q = 001 : 011 =	39° 55	40° 3
c . r = 001 : 101 =	42° 25 (Schimmer)	42° 7½

Die Kristalle von Ulva II sind tafelig nach der Querfläche a, sie zeigen: a = (100), m = (110), q = (011) und (untergeordnet) c = (001):

	beobachtet Sachs	Hirschwald
a : m = 100 : 110	44° 40	44° 33
q : m = 011 : 110 (Schimmer)	59° 30	—
a : c = 100 : 001 (Schimmer)	84° 00	84° 53

Die Kristalle zeigen Hemimorphie nach der b-Achse, indem an einem Ende m fehlt, und die Begrenzung durch q und a erfolgt.

Die Kristalle aus den Mitteldarmdrüsen von Aplysia endlich sind dünntafelig nach der Querfläche a, gestreckt nach der c-Axe, sie zeigen Hemimorphie dadurch, daß an einem Ende der Symmetrieaxe q zurücktritt oder fehlt, während m hier meist beiderseitig vorhanden

1) Vergl. O. v. Lippmann, Chemie der Zuckerarten. 1895. S. 73.

ist. Fläche q ist stets matt und sehr schwer meßbar. Es gelang mir übrigens, an diesen Kristallen ein bisher noch nicht beobachtetes Vertikalprisma: n = (210) zu finden:

	beobachtet	berechnet
a : q = 100 : 011 =	82° 50 (Schimmer)	83° 10
a : m = 100 : 110 =	44° 40	—
a : n = 100 : 210 =	26° 39	—

6. Die Identität des Rhamnosans aus der Ulva lactuca und des aus der Mitteldarmdrüse von Aplysia.

Nachdem ich über meine Versuche eine kurze vorläufige Mitteilung veröffentlicht hatte, erschien von Filippo Bottazzi eine denselben Gegenstand behandelnde Arbeit. Bottazzi bestätigt das Vorhandensein eines diastatischen Ferments in der Mitteldarmdrüse, auch er fand niemals in ihr Glykogen, wohl aber, wie ich, eine in Wasser lösliche, durch Alkohol fällbare Substanz, welche beim Kochen mit Säure eine Pentose liefert. Gegenüber meinen Angaben behauptet er aber, daß man diesen Körper unmöglich ein Pentosan nennen dürfe; er sei nicht identisch mit dem aus der Ulva lactuca gewonnenen, sondern vermutlich erst ein bei der Verdauung entstandener Abkömmling des Pentosans der Ulva.

Daß die Substanzen, welche Bottazzi aus der Mitteldarmdrüse einerseits, aus der Ulva lactuca andererseits erhielt, nicht identisch sein können, ist leicht zu zeigen.

Aus den Mitteldarmdrüsen suchte Bottazzi das Pentosan, auf dessen Vorhandensein ich hingewiesen hatte, nach dem Brücke-Külzschen Verfahren der Glykogendarstellung zu gewinnen. Er kochte die Drüsen mit 1 % Kalilauge, fällte die Eiweißkörper mit Salzsäure und Jodkaliumjodquecksilber und aus dem Filtrat das Pentosan durch Alkohol. Die Ulva extrahierte er mit Wasser und untersuchte die im Wasserextrakt erzeugte Fällung. Nun beobachtete er, daß die Substanz aus den Drüsen sich klar löste, die aus Ulva in Wasser quoll, sich nur ziemlich langsam auflöste und niemals eine klare Lösung gab. Erklärung: die von Bottazzi aus Ulva gewonnene Substanz enthielt neben dem Pentosan auch Stärke. Die Substanz aus Drüsen hatte ferner stark saure Reaktion, die aus Ulva nicht. Erklärung: Die erstere war aus stark saurer Lösung gefällt worden, die letztere enthielt die Salze der Ulva und die salzartige Kalzium-Magnesiumverbindung des Pentosans. Die Anwesenheit von Kalzium- und Magnesiumverbindungen bedingt auch den gelatinösen Niederschlag, der bei Zusatz von Natronlauge sowohl in den Wasserextrakten der Drüsen wie der Ulva entsteht. Ihn betrachtet Bottazzi als besonders charakteristisch für das Pentosen der Ulva. Die Substanz der Drüsen löste sich mit dunkler Farbe, enthielt geringe Mengen Eisen etc. Erklärung: Die Drüsen enthielten vor der Verarbeitung Chlorophyll in reichlicher Menge, dessen Zersetzungsprodukte sich der von Bottazzi dargestellten Substanz beimengten.

In Wirklichkeit ist die Uebereinstimmung des aus der Ulva und der Mitteldarmdrüse von mir gewonnenen Rhamnosans in jeder Beziehung

eine vollständige. Beide Substanzen zeigen dieselbe Löslichkeit, die Lösungen drehen die Ebene des polarisierten Lichtes nach links, das Drehungsvermögen ist anscheinend das gleiche, beide geben beim Kochen mit Säuren dieselbe Rhamnose in anscheinend gleicher Menge. Die Asche beider enthält Kalzium und Magnesium.

Über den Ablauf des Verdauungsvorganges im Darm der Aplysien können wir uns auf Grund der bisher festgestellten Tatsachen folgende Vorstellung machen. Die Mitteldarmdrüse der Aplysien sondert ebenso wie die der Limaciden Verdauungsfermente, im besonderen ein diastatisches Ferment ab, welches die Stärke bis zum Traubenzucker spaltet. Im nüchternen Zustand ergießt sich dieses Sekret in den Vorderdarm und sammelt sich dort in recht beträchtlicher Menge an. Nimmt das Tier seine Nahrung, die Ulva lactuca, auf, so wirken die Verdauungssäfte sofort auf die in ihr enthaltenen Nahrungsstoffe ein. Im besonderen wird die Stärke saccharifiziert. Es lassen sich, wie ich fand, in den Massen, die man dem Ingluvium entnimmt, mit der Trommerschen Probe stets kleine Mengen von Zucker nachweisen.

Mit den Fermenten gemischt tritt der Speisebrei in den vielfach ausgebuchteten Hohlraum der Drüse ein, wo ihm noch weitere Fermentmengen beigemischt werden. Während die einen Zellen, welche ihn auskleiden, die Fermente sezernieren, resorbieren andere die verdauten Nahrungsstoffe, ja, sie nehmen zum Teil sogar noch feste Teile des Nahrungsbreies in sich auf, um die Verdauung in ihrem Innern zu Ende zu führen. Was nicht verdaulich ist, wird wieder ausgestoßen.

Die Stärke geht hierbei in Traubenzucker über. Der Zucker wird anscheinend mit derselben Geschwindigkeit, mit der er entsteht, auch resorbiert. So erkläre ich es mir, daß ich auch bei frisch gefangenen Aplysien keinen Zucker in der Mitteldarmdrüse fand.

Glykogen habe weder ich, noch hat es Bottazzi in der Mitteldarmdrüse gefunden. Trotzdem wird die in der Ulva enthaltene Stärke sehr vollkommen verdaut. Untersucht man die fadenförmigen Exkremente der Aplysien mit Jodlösungen, so ist keine Stärke mehr in ihnen nachzuweisen.

Von anderen Bestandteilen der Nahrung läßt sich in der Mitteldarmdrüse nachweisen das Chlorophyll und das Rhamnosan. Würden nicht andere makroskopische und mikroskopische Beobachtungen dafür sprechen, so würde schon hierdurch mit völliger Sicherheit bewiesen sein, daß auch bei den Aplysien die Mitteldarmdrüse das Organ ist, in welchem die Nahrungsstoffe resorbiert werden. Wie weit Chlorophyll und Rhamnosan Ernährungszwecken dienen, läßt sich bisher nicht sagen. Bei der Digestion mit Extrakten, welche die in der Ulva enthaltene Stärke saccharifizierten und ihre Zellen mazerierten, entsteht, wie auch ich in Uebereinstimmung mit Bottazzi fand, aus dem Rhamnosan keine reduzierende Substanz.

Die Verdauung, im besonderen die der Stärke, verläuft also bei den im Wasser lebenden pflanzenfressenden Schnecken, den Aplysien, ganz ebenso wie bei den auf dem Lande lebenden Limaciden. Ein Unterschied besteht nur darin, daß erstere unter natürlichen Verhältnissen anscheinend nicht in die Lage kommen — es vielleicht nicht nötig haben — den Traubenzucker der Nahrung in Form von Glykogen zu speichern und kein Fett aus Kohlenhydraten bilden.

Literatur.

1. Krukenberg. Vergleichende physiologische Studien an den Küsten der Adria. Heidelberg 1880.
2. Mac Munn. Zoolog. Jahresber. f. 1900. Mollusken S. 12.
3. Max Levy. Zoochemische Untersuchung der Mitteldarmdrüse (Leber) von Helix pomatia. Zeitschr. f. Biologie Bd. 27. S. 398. 1890.
4. Léon Fredéricq. La digestion des matières albuminoides chez quelques invertébrés. Arch. de zool. expérim. VII. 1878.
5. Emile Yung. Contributions à l'histoire physiologique de l'escargot. Zoolog. Jahresber. 1887. Mollusken S. 41.
6. W. Biedermann u. P. Moritz. Beiträge zur vergleich. Physiologie d. Verdauung. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 73. 1898.
7. C. Saint-Hilaire. Sur la function du foie des crustacés et des mollusques. Zool. Jahresber. 1893. Mollusken. S. 12.
8. Dietrich Balfurth. Ueber den Bau und die Tätigkeit der Gastropodenleber. Arch. f. mikrosk. Anat. Bd. 22. 1883. 25. 1885.
9. Giuseppe Mazzarelli. Monografia delle aplysiidae. Napoli 1893.
10. F. Röhmann. Einige Beobachtungen über die Verdauung der Kohlehydrate bei Aplysien. Vorläufige Mitteilung. Zentralblatt f. Physiologie. Bd. 13. S. 455. 1899.
11. Filippo Bottazzi. La fonction digestive dell'Aplysia limacina. Arch. ital. de Biologie. Bd. 35. S. 317. 1901.

XXXIII.

Ein Beitrag zur Katalyse des H_2O_2 durch Blut und Gewebe des Tierkörpers.

Von

Adolf Rosenbaum,

Berlin.

Die Katalyse des H_2O_2 durch Gewebe aus dem Pflanzen- und Tierreich kann man mit Schönbein[1]) als das Urbild aller Gärungsvorgänge ansehen; er fand diese Fähigkeit im Blut, Speichel, Lebersaft, in vielen Pflanzenauszügen und in den untersuchten Fermenten, wie Diastase, Emulsin, Myrosin und Hefe; er schloß daraus, daß die Katalyse des H_2O_2 eine allgemeine Eigenschaft der Fermente sei.

Jacobsohn[2]) zeigte, daß Ferment- und katalytische Kraft nicht identisch sind, indem er beide durch verschiedene Verfahren von einander trennte; dies gelang ihm durch Erschöpfung der Katalyse, durch verschiedene Hitzegrade und durch Aussalzen mit Natriumsulfat.

Spitzer[3]) hat dann die verschiedenen Körpergewebe auf ihren quantitativen Gehalt an katalytischer Kraft einer vergleichsweisen Bestimmung unterzogen und konnte die Reihenfolge bestätigen, die Salkowski[4]), sowie Abelous und Biarneès[5]) für die Umwandlung von Salizylaldehyd in Salizylsäure aufgestellt hatten, also: Leber, Milz, Niere, Pankreas und Muskel. Dieser Autor hat auch den Versuch gemacht, die Oxydase zu isolieren und einen Körper, der die Nukleoproteidreaktion gibt. als den ursächlichen angesprochen.

Eine große Reihe von Untersuchungen über H_2O_2-Zersetzung durch Pflanzenauszüge hat Loew[6]) gemacht und festgestellt, daß in allen Fällen zwei Fermente, ein lösliches und unlösliches, vorhanden sind, die er α- und β-Katalase nennt; dieselben sind unabhängig von anderen Enzymen und müssen als selbständige Fermente angesehen werden.

Batelli und Stern[7]) haben Auszüge von Organgeweben von Kalt- und Warmblütern auf ihre Katalase untersucht; sie fanden fol-

---

1) Schönbein: Journal für prakt. Chemie. Bd. 89. 335.
2) Zeitschrift für phys. Chem. Bd. XVI.
3) Pflügers Archiv. Bd. 67. 1897.
4) Virchows Archiv. Bd. 147, 1.
5) Arch. des phys. norm. et path. 1895. VIII.
6) Report 68. U. S. Depart. of Agriculture.
7) Comptes rend. Bd. 138. No. 15.

gende Reihenfolge nach der Stärke geordnet: Leber, Niere, Herz, Milz, Muskel, Gehirn.

Liebermann[1]) sah einen allerdings sehr konzentrierten Auszug von Fett wie ein starkes Reagens auf H_2O_2 wirkend; ferner katalysierten die geprüften Glaskörper, Gehirn und Knorpel.

Die auffallendste und stärkste Katalase aller tierischen Gewebe enthält das Blut; deswegen haben viele Autoren sie einer besonderen Bearbeitung unterzogen und zu bestimmen versucht, an welchem Teile des Blutes das wirksame Prinzip haftet.

Zuerst hat Alexander Schmidt[2]) das Oxyhämoglobin auf seine oxydative Fähigkeit untersucht und gefunden, daß auch nach 6facher Kristallisation eine katalytische Kraft nachzuweisen ist; er glaubte daher, daß mit dem Hämoglobin des Blutes die Katalase verbunden sei, die aber durch Umkristallisieren geschwächt wird; eine neuere Arbeit von R. W. Raudnitz[3]) bestätigt die H_2O_2-Zersetzung durch Hämoglobin.

Paul Bergengrün[4]) brachte in einer Blutlösung durch CO_2-haltiges Wasser die Stromata zur Fällung und fand, daß diese H_2O_2 zersetzen; er sieht diese Erscheinung als Eigenschaft des Protoplasma an.

Senter[5]) hat das Verfahren Bergengrüns, durch CO_2-haltiges Wasser die Stromata zu fällen, nachgeahmt, kam aber im Gegensatz zu ihm und Alexander Schmidt zu dem Resultat, daß das wirksame Prinzip weder vom Hämoglobin noch vom Stroma abhänge, sondern eine durch Alkohol fällbare Substanz sei, deren löslichen Auszug er Hämase nennt; zur besseren Verständigung schlägt er vor, in Anlehnung an Chodat und Bach[6]) die oxydativen Enzyme nach ihren Wirkungen durch besondere Benennungen zu unterscheiden in: α-Oxydasen sind diejenigen, welche eine Blaufärbung von Guajaktinktur in Abwesenheit von H_2O_2 geben, Peroxydasen geben eine Bläuung nur bei Gegenwart von H_2O_2, Superocydasen zersetzen nur H_2O_2.

Die Hämase ist eine reine Superoxydase, sie zerlegt nur H_2O_2, erzeugt aber keine Guajakbläuung.

Ville und Moitesnier[7]) haben ein Verfahren angegeben, durch Fällung mit Kalciumchlorid und Dinatriumphosphat die Katalase der Blutes zu isolieren; sie glauben, daß diese aus den roten Blutkörperchen stammt und zugleich mit dem Hämoglobin ausgeschwemmt wird, mit dem sie jedoch nicht identisch ist, da das gefärbte Filtrat nur eine geringe H_2O_2 zersetzende Kraft hat.

Im ersten Teile meiner Arbeit habe ich die von verschiedenen Forschern angegebenen Verfahren zur Gewinnung der Superoxydase nachgeprüft, um zu sehen, an welchem Teile des Blutes das zersetzende Prinzip haftet, im zweiten Teil unterziehe ich Auszüge aus tierischen Geweben einer Untersuchung auf ihre katalytische Kraft. —

1) Ber. d. d. chem. Ges. Bd. 37. No. 7.
2) Pflügers Archiv. Bd. 4.
3) Festschr. f. Biol. 42. No. 24. 1901.
4) Dissertat. Dorpat.
5) Z. f. physik. Chemie. 44. 1903.
6) Ber. d. d. chem. Gesellsch. Bd. 36 u. f.
7) Bul. d. soc. chimique. Bd. 29.

Die Messungen wurden in einem Erlenmeyerkolben mit doppelt durchbohrtem Gummistopfen vorgenommen; in der einen Durchbohrung befand sich eine Glasröhre, die zu einer Gasmeßröhre führte, die andere Durchbohrung war durch einen Glasstöpsel verschlossen, der nur bei Einführung der zu prüfenden Flüssigkeiten geöffnet wurde. Die Experimente wurden möglichst bei neutraler Reaktion vorgenommen; die verwendete H_2O_2 Lösung enthielt 2,3 % H_2O_2 und wurde neutralisiert, nach einer bestimmten Zeit wurde die entwickelte Sauerstoffmenge nach Schütteln des Kolbens in der Meßröhre abgelesen; diese Methode gibt, wenn man unter ganz gleichen Bedingungen in derselben Weise mit genauer Berücksichtigung der Zeit und der Menge sowie der Reaktion arbeitet, vergleichsweise eine gute Uebersicht über die katalytische Kraft der geprüften Flüssigkeiten. —

Bringt man Blut mit H_2O_2 zusammen, so bemerkt man eine sehr starke Zerlegung von H_2O_2, die mit Aufschäumen verbunden ist; diese Reaktion hört nicht mit der Entfärbung des Blutes auf, sondern setzt sich noch fort, trotzdem die Flüssigkeit hell und klar ist; daraus geht hervor, daß das wirksame Prinzip nicht nur dem färbenden Blutbestandteil, also dem Hämoglobin anhaftet, sondern außerdem noch eine Katalase vorhanden sein muß. Zur Isolierung derselben wurde zuerst das Verfahren von Ville und Moitesnier angewendet. —

50 ccm Blut wurden mit 500 ccm Wasser versetzt; zu dieser Mischung werden vorsichtig in halbstündigen Pausen zweimal je 20 ccm eine 10 proz. Kalciumchlorid- und 30 ccm eine 10 proz. Dinatriumphosphatlösung hinzugefügt, darauf zweimal je 10 und 15 ccm obiger Fällungsmittel; nach längerem Stehen wurde der Niederschlag abfiltriert, auf einer Tonplatte über Schwefelsäure getrocknet, in einer 3 prom. Essigsäure gelöst und mit einer gesättigten Ammonsulfatlösung wieder gefällt. Dieser letzte Niederschlag war dann in Wasser löslich; er wurde mit einer abgemessenen Menge Wassers versetzt und auf seine katalytischen Fähigkeiten geprüft. —

Zuerst unterzog ich eine Suspension des ersten getrockneten Niederschlages einer Vorprüfung noch vor seiner Behandlung mit Essigsäure und Ammonsulfat; 0,3 g wurden abgewogen und in 30 g Wasser suspendiert, davon gaben bei Temp. 17°, Barom. 756 mm:

1. 10 ccm entsprechend 0,1 Substanz
   + 10 ccm H_2O_2 in 30 Minuten 40 ccm O_2
   60 „ 50 „ O_2
2. 5 cm entsprechend 0,05 Substanz
   + $5 H_2O_2$ entwickeln in 15 Minuten 22 ccm O_2
   30 „ 36 „ O_2

1 g des getrockneten Niederschlages wird mit Essigsäure und Ammonsulfat wie vorgeschrieben behandelt, darauf mit 100 ccm Wasser gelöst; davon entwickeln:

1. 2 ccm entsprechend 0,02 Substanz,
   + $10 H_2O_2$ in 5 Minuten 17 ccm O_2
   „ 10 „ 27 „ O_2
   „ 15 „ 37 „ O_2

2. 5 ccm entsprechend 0,05 Substanz
+ $5 H_2O_2$ in 5 Minuten 32 ccm O_2,
10 „ 45 „ O_2,
ein Teil des Niederschlages blieb 10 Tage auf der Trockenplatte; von diesen wird 1 g abgewogen und nach dem Verfahren von Ville und Moitesnier behandelt, darauf mit 100 Wasser versetzt;
es entwickeln 10 ccm = 0,1 Substanz
+ $10 H_2O_2$ in 5 Minuten 12 ccm O_2,
10 „ 36 „
15 „ 48 „
20 „ 58 „
25 „ 63 „
30 „ 66 „

Im Gegensatz zu der Angabe von Ville und Moitesnier, die behaupten, daß das Blutfiltrat nach Behandlung mit Kalcium-Dinatriumphosphat keine Katalase zeigt, ergaben meine Prüfungen mit
5 ccm Filtrat
+ $5 H_2O_2$ in 3 Minuten 22 ccm O_2,
10 „ 27 „
30 „ 28 „
mit 3 ccm Filtrat
+ $10 H_2O_2$ in 3 Minuten 16 ccm O_2,
5 „ 40 „
1 ccm Filtrat
+ $10 H_2O_2$ in 5 Minuten 12 ccm O_2,
15 „ 17 „
25 „ 22 „

Zur Kontrolle wurden 500 g Urin in derselben Weise mit Kalciumchlorid und Dinatriumphosphat behandelt und der Niederschlag mit H_2O_2 auf seine katalytische Kraft geprüft; derselbe ergab keine Entwicklung von O_2; man ist berechtigt, daraus den Schluß zu ziehen, daß dies Verfahren keine Fehlerquelle in sich birgt.

Trotzdem ein Teil der katalytischen Kraft, die dem Blutfarbstoff eigen ist, im Filtrat zurückbleibt, muß man doch anerkennen, daß die beschriebene Methode eine sehr gute Ausbeute der Katalase des Blutes ermöglicht, wenn bereits 0,02 g eine so bedeutende Zerlegung von H_2O_2 bewirken. Das Präparat hat neben der Superoxydase noch eine Peroxydase, da es Guajakharz in Gegenwart von H_2O_2 bläut.

Im Gegensatz hierzu ist es Senter gelungen, durch Alkoholfällung einen Stoff aus dem Blute zu gewinnen, der keine Guajakbläuung mehr bewirkt, also keine Peroxydase enthält, dabei aber doch das Vermögen hat, H_2O_2 zu zerlegen.

Das Verfahren, welches ich nachgeprüft habe, ist folgendes: 50 ccm Blut wurden mit 500 ccm CO_2-haltigen Wassers verdünnt, die Mischung bleibt in der Kälte bis zum nächsten Tage stehen, damit die roten Blutkörperchen niedergeschlagen werden. Man zentrifugiert dieselben ab, versetzt die klare überstehende Flüssigkeit mit gleichen Teilen 99 prozent. Alkohols, filtriert den entstehenden Niederschlag ab, und läßt ihn über Schwefelsäure trocknen; der Niederschlag wurde

dann mit einer abgemessenen Menge Wassers versetzt, blieb 2 Tage in der Kälte stehen und filtriert; das Filtrat war eine helle, klare Flüssigkeit, die Guajakharz mit H_2O_2 nicht bläute, dagegen folgende katalysierende Einwirkung auf H_2O_2 zeigte.

Im meinem Falle hatte ich zu dem Niederschlag wieder, wie anfangs, 500 ccm Wasser zugesetzt, so daß die Konzentration 50 Blut : 500 Wasser wiederhergestellt war.

Von diesem Filtrat entwickelten:

1) 5 ccm
+ 5 ccm H_2O_2 in 3 Min. 41 ccm O_2.

2) 10 ccm
+ 5 ccm H_2O_2 in 2 „ 30 „ O_2.
3 „ 55 „ O_2.

Es ist wichtig, bei der Gewinnung der Hämase den Alkohol möglichst kurze Zeit einwirken zu lassen, da er offenbar das Enzym schädigt; ein zweites Präparat, das längere Zeit mit Alkohol gestanden hatte, ergab nur

3) 10 ccm Filtrat
+ 5 H_2O_2 in 5 Min. 20 ccm O_2.
10 „ 33 „ O_2.

Beide Autoren, Senter sowohl wie Ville und Moitesnier, bestreiten, daß Hämoglobin eine zersetzende Wirkung auf H_2O_2 zeigt; bereits die Untersuchung des gefärbten Filtrats von Ville und Moitesnier ergab, wie ich oben S. 340 gezeigt, einen positiven Ausfall der H_2O_2-Zerlegung, die doch sicher nur dem Blutfarbstoff zuzuschreiben ist.

Dann hatte ich Gelegenheit, ein Häminpräparat auf seine Katalase zu untersuchen; da das Hämin sich in Wasser nicht löst, wurde es in $^1/_{20}$ Normalnatronlauge zur Lösung gebracht und es wurde 0,1 ccm mit 50 ccm $^1/_{20}$ Normalnatronlauge vermischt und filtriert.

1) 10 ccm entsprechend 0,02
+ 10 H_2O_2 ergaben in 2 Min. 11 ccm O_2.
5 „ 14 „ O_2.
10 „ 21 „ O_2.
30 „ 27 „ O_2.

2) 5 ccm entsprechend 0,01
+ 10 H_2O_2 ergaben in 2 Min. 7 ccm O_2.
3 „ 9 „ O_2.
10 „ 11 „ O_2.

Die Untersuchungen führen also zu dem Resultat, daß das Blut mehrere auf H_2O_2 wirkende Fermente enthält, ein durch Alkohol zu isolierendes, ein durch Kalciumchlorid und Dinatriumphosphat zu fällendes, schließlich ein drittes, das dem Hämoglobin eigen ist und wahrscheinlich dem eisenhaltigen Atomkomplex angehört.

Die folgenden Experimente betreffen Untersuchungen wässeriger Auszüge von Körperorganen auf ihre H_2O_2 zersetzende Kraft.

Es wurden abgewogene Teile der frischen Organe vom Rind möglichst durch Ausspülen vom Blut befreit, fein gehackt, mit Quarzsand verrieben, dann mit je 50, 100 oder 250 ccm Wasser längere

Zeit behandelt, filtriert und abgemessene Mengen des Filtrats zur Prüfung verwendet.

Die Reaktion war neutral.

Am auffallendsten wirkt die Leber; in den kleinsten Mengen zugesetzt, bringt sie eine plötzliche Entwicklung von Sauerstoff und ein stürmisches Aufsteigen von Gasblasen hervor.

Es wurden 5 g Lebersubstanz in der oben beschriebenen Weise mit 250 Wasser behandelt, vom End-Filtrat

1 ccm entsprechend 0,02 Substanz
mit 10 „ H_2O_2 vermischt; es wurde
an O_2 entwickelt in 2 Min. 43 ccm O_2
10 „ 75 „ O_2

Von demselben Auszug
5 ccm, entsprechend 0,1 Substanz
mit 10 H_2O_2 entwickelt in 10 Min. 90 ccm O_2.

Ein zweiter Auszug, enthaltend 5 Lebersubstanz : 50 Wasser;
1 ccm des Filtrats, entsprechend 0,1 Substanz
+ 5 H_2O_2 in 2 Min. 40 ccm O_2
3 „ 58 „ O_2

2 g Pankreas wurden mit 100 Wasser behandelt; davon gaben
10 ccm Filtrat, entsprechend 0,2 g Pankreas
+ 10 H_2O_2 in 10 Min. 85 ccm O_2.

10 g Pankreas wurden mit 100 Wasser behandelt,
1 ccm des Filtrats, entsprechend 0,1 g Substanz
+ 10 H_2O_2 entwickeln in 5 Min. 28 ccm O_2
10 „ 43 „ O_2
2 ccm = 0,2 Substanz
+ 10 H_2O_2 geben in 15 Min. 50 ccm O_2
30 „ 66 „ O_2.

2 g Milz mit 50 Wasser behandelt,
1. 5 ccm Filtrat entsprechen 0,2 Substanz
+ 10H_2O_2 in 1 Minuten 46 ccm O_2
10 „ 86 „ O_2
2. 5 ccm Filtrat = 0,2 Substanz
+ 5 ccm H_2O_2 in 2 Minuten 30 ccm O_2
3 „ 33 „ O_2

5 g Fettgewebe wurde mit 100 Wasser behandelt,
1. 5 ccm Filtrat = 0,25 Substanz
+ 5H_2O_2 ergeben in 10 Minuten 15 ccm O_2
15 „ 25 „ O_2
30 „ 27 „ O_2
2. 10 ccm = 0,5 g Substanz
+ 10H_2O_2 in 10 Minuten 40 ccm O_2
15 „ 65 „ O_2;

dasselbe Präparat 3 Tage alt unter Chloroform
3. 10 ccm = 0,5 Substanz
+ 10H_2O_2 in 5 Minuten 7 ccm O_2
10 „ 15 „ O_2
20 „ 27 „ O_2

5 g Muskel behandelt mit 50 Wasser vom Filtrat

1. 5 ccm = 0,5 Substanz
   + $5H_2O_2$ entwickelt in 5 Minuten 8 ccm O_2
   20 „ 18 „ O_2
2. 10 ccm = 1,0 Substanz
   + $5H_2O_2$ geben in 10 Minuten 20 ccm O_2
   15 „ 26 „ O_2
   20 „ 32 „ O_2

10 g Gehirn mit 100 Wasser behandelt, vom Filtrat

1. 5 ccm = 0,5
   + $5H_2O_2$ in 10 Minuten 5 ccm O_2
   15 „ 7 „ O_2
2. 10 ccm = 1,0
   + $5H_2O_2$ geben in 5 Minuten 5 ccm O_2
   10 „ 9 „ O_2
   15 „ 13 „ O_2
   30 „ 23 „ O_2

Die Reihenfolge der Gewebe geordnet nach ihrer Stärke an Superoxydase wäre also:

Leber, Pankreas, Milz, Fett, Muskel, Gehirn;

von diesen geben eine Guajakbläuung bei H_2O_2, enthalten also eine Peroxydase:

stark: Milz, Muskel,
schwach: Leber, Pankreas, Gehirn,
keine Bläuung gibt: Fett.

An der stärksten Katalase, dem Leberextrakt, wurden ferner einige Eigenschaften des Ferments gegrüft; der vergleichende Versuch mit Fett am dritten Tage unter Chloroform hatte bereits ergeben, daß die Superoxydase mit der Zeit an Kraft abnimmt; Chloroform schädigt dieselbe nicht.

Durch Schütteln mit Tierkohle wird die Katalase dem Extrakt entzogen:

10 ccm Leberextrakt mit Tierkohle behandelt
+ $10H_2O_2$ ergiebt **0,0 ccm**;

durch **Hitze** wird sie zerstört.

Dieselbe Wirkung bringt HCN hervor, jedoch ist es notwendig, den Extrakt längere Zeit mit HCN zu schütteln, da nur dann die feste Bindung stattzufinden scheint, welche das Enzym unschädlich macht. — Schließlich wurde noch die Einwirkung der jeweiligen Reaktion auf den Ablauf des katalytischen Prozesses durch Hinzufügen von:

$^1/_{10}$ Normalschwefelsäure,
$^1/_{10}$ Normalnatronlauge geprüft.

1. 5 g Leber werden mit 150 Wasser behandelt;
   es ergaben vom Filtrat 5 ccm
   + $5H_2O_2$ in 1 Min. 35 ccm O_2
   bei neutraler Reaktion 2 „ 50 „ O_2 hört auf.
2. 5 ccm Filtrat

+ 10 ccm Wasser
+ $5 H_2O_2$ ergeben in 1 Min. 32 ccm O_2
2 „ 50 „ O_2 hört auf.

3. 5 ccm Leberfiltrat
+ 1 ccm $^1/_{10}$ Normalschwefelsäure + 9 ccm Wasser
+ $5 H_2O_2$ = **0,0 ccm**

4. 5 ccm Leberfiltrat
+ 1 ccm $^1/_{10}$ Normalnatronlauge + 9 Wasser
+ $5 H_2O_2$ entwickelt in 3 Minuten 40 ccm O_2.

5. 5 ccm Leberfiltrat
+ 5 ccm $^1/_{10}$ Normalnatronlauge + 5 Wasser
+ $5 H_2O_2$ entwickelt in 3 Minuten 45 ccm O_2.

6. 5 ccm Leberfiltrat
+ 7.5 $^1/_{10}$ Normalnatronlauge + 2.5 Wasser
+ $5 H_2O_2$ entwickeln in 3 Minuten 40 ccm O_2.

7. 5 ccm Leberfiltrat
+ 10 ccm $^1/_{10}$ Normalnatronlauge
+ $5 H_2O_2$ ergeben in 1 Minute 8 ccm O_2,
„ 2 „ 12 „
„ 10 „ 22 „ O_2.

8. 5 ccm Leberfiltrat
+ 15 ccm Normalnatronlauge
+ $5 H_2O_2$ gibt 0,0.

Während die $^1/_{10}$ Normalschwefelsäure bereits in einer Verdünnung von 1:20 die Entwicklung von O_2 vollständig hemmt, kann die $^1/_{10}$ Normalnatronlauge in einer Konzentration von 7,5 : 20 noch mit geringer Abnahme der katalytischen Kraft vertragen werden, dagegen erzeugt sie bei 10 : 20 eine bedeutende Schwächung der Ferments, das bei 15 ccm $^1/_{10}$ Normalnatronlauge vollständig zerstört ist.

Schließlich versuchte ich noch die Isolierung der Katalase der Leber nach dem Verfahren von Ville und Moitessier, welches beim Blute eine so gute Ausbeute geliefert hatte, zu erreichen.

Ich erhielt von einem Leberextrakt von 5 g Leber zu 250 Wasser einen Niederschlag mit Ammonsulfat, der wieder in 250 Wasser gelöst und filtriert eine sehr klare Flüssigkeit darstellte, von welcher

10 ccm = 0,2 Substanz
+ $10 H_2O_2$ in 10 Minuten 13 ccm O_2,
20 ccm = 0,4 Substanz
+ $10 H_2O_2$ in 10 Minuten 27 ccm O_2,
20 „ 34 „ O_2 ergeben.

Die Flüssigkeit gibt keine Guajakbläuung bei H_2O_2-Gegenwart, enthält also keine Peroxydase.

Das Verfahren ergibt eine Ausbeute von ca. 20% des ursprünglichen Leberextraktes.

Die physiologische Bedeutung der Oxydasen ist noch nicht vollständig aufgeklärt; man glaubt, daß dieselben im Körper eine sauerstoffübertragende Rolle spielen und es dadurch ermöglichen, daß sonst schwer oxydierbare Substanzen im Organismus schnell und leicht oxydiert werden.

Traube[1]) nahm als erster an, daß unsere Zellsubstanzen durch ihre eigenartige Konstruktion bezw. die Anwesenheit bestimmter Atomgruppen befähigt sind, molekularen Sauerstoff zu aktivieren; er glaubt, daß bei der Autoxydation die Wirkung des molekularen Sauerstoffs durch Vermittlung des Wasser erfolgt; jede Oxydation dieser Art ist mit Bildung von H_2O_2 verbunden, welches als primäres Oxydationsprodukt der Wasserstoffe zweier Moleküle Wasser auftritt.

Van t'Hoff[2]) hat festgestellt, daß der gewöhnliche Sauerstoff bei gewissen Autoxydationen sich teilt, indem die eine Hälfte an den Autoxydator, die andere an einen sonst unter gleichen Bedingungen nicht direkt oxydablen Körper tritt; er nimmt an, daß von den schon bei gewöhnlicher Temperatur in minimaler Menge in + O und — O Atome dissoziierten Sauerstoffmolekülen die Jonen gleichartiger Ladung an die autoxydierende Substanz treten, worauf die die restierenden Jonen entgegengesetzter Ladung anderer unter gewöhnlichen Umständen nicht direkt oxydable Substanz zu oxydieren imstande sind.

$$O_2 = \overset{+}{O} + \overset{-}{O}$$

$$A + \overset{+}{O} = AO$$

$$B + \overset{-}{O} = BO.$$

$$A + 2H_2O + O_2 = A(OH)_2 + H_2O_2.$$

Chodat und Bach[3]) sowie Engler[4]) haben im Gegensatz hierzu die sogenannte Peroxydtheorie zur Erklärung aufgestellt; sie glauben, daß die Sauerstoffmoleküle als Ganzes sich zunächst an die aktivierende Substanz zu einer superoxydartigen Verbindung anlagern, daß dann aber von diesen 2 Sauerstoffatomen die Hälfte, also 1 Atom Sauerstoff, leicht an andere Stoffe abgegeben wird

$$A + O_2 = AO_2 + B = AO + BO.$$

Diese Peroxydbildung kann in der Zelle nur durch Vermittlung von leicht oxydierbaren Verbindungen zustande kommen; diese Vermittler scheinen ihnen die Oxydasen zu sein. Sie konstruieren 3 Arten von Oxydasen:

1. Oxydasen, eiweißartiger Körper, die den molekularen Sauerstoff unter Peroxydbildung aufnehmen und auf andere Stoffe übertragen.
2. Peroxydasen, die nur bei Gegenwart von Peroxyden wirken, also indirekte Oxydasen sind; sie verstärken die an sich schwache Wirkung der Peroxyde.
3. Katalasen, die nur Hydroperoxyd in Wasser und Sauerstoff zerlegen.

Nach Liebermann[5]) werden die H_2O_2 zersetzenden Fermente durch H_2O_2 direkt oxydiert und in labile Fermentoxyde verwandelt, welche dann mit H_2O_2 molekulären Sauerstoff und Wasser geben.

1) Ber. der deutsch. chem. Gesellsch. Bd. 4.
2) Vorl. über ther. Chem.
3) Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. Bd. 35 ff.
4) Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. Bd. 33. S. 113. 1900.
5) Arch. f. die ges. Physiologie. Bd. 104. H. 3 u. 4.

XXXIV.

Ueber die Wirkung des Strychninbrommethylats im Tierkörper.

(Aus dem Laboratorium der I. medizinischen Klinik der Charité.)

Von

Fritz Rosenfeld,

Stuttgart.

Die Tatsache, daß Strychnin nach Methylierung auf Frösche lähmend wirkt, hat seit langem das Interesse der Forscher erregt. Ich erwähne nur die Namen Stahlschmidt, Schroff, Brown und Fraser, Jolyet und Cahours, Tillie u. a. m. Diese und andere Autoren hatten zum Teil mit dem Nitrat, Jodid, Sulfat, Hydrochlorat des Methylstrychnins gearbeitet, zum Teil mit dem Methylstrychnin selbst. Ein Teil der Autoren fand reine Kurarewirkung, die nach anderen abgelöst wurde von tetanusähnlichen Symptomen. Dieser terminale Tetanus wurde von den meisten Autoren nach dem Vorgange von Brown und Fraser aufgefaßt als die Folge einer Verunreinigung des Methylstrychnins mit freiem Strychnin. Im Gegensatze hierzü hatte Schroff seiner Zeit diese Erscheinung durch die Tatsache zu erklären gesucht, daß sich das Methylstrychnin im Tierkörper selbst zu Strychnin umwandle.

Dieser Widerstreit der Meinungen ist von Tillie 1890 geklärt worden.

Tillie hat Versuche angestellt, aus denen hervorgeht, daß das späte Auftreten der Krämpfe nach der subkutanen Applikation nicht etwa die Folge einer natürlich verspäteten oder sekundären Krampfwirkung, sondern lediglich der durch das Gift verursachten Zirkulationsstörungen ist (Archiv für experim. Path. u. Ther. Bd. 27. (1890).

Hier setzen Versuche ein, die ich im Verlaufe einer mehr als zweijährigen Beschäftigung mit der Wirkung des Strychnins auf das Herz anstellte. Die chemische Fabrik von J. D. Riedel hatte die Liebenswürdigkeit, mir ein Quantum ihres Strychninbrommethylats zur Verfügung zu stellen. Dieses Salz wird nach einem Verfahren von Pschorr[1]) dargestellt, der zur Alkylierung das Dimethylsulfat verwendet.

---

1) Ther. d. Gegenwart. Juni 1904.

Ich benutzte gern die Gelegenheit, mit dieser neuen Strychninverbindung teils allein, teils zusammen mit Herrn Dr. Beyer Versuche anzustellen, über die hier im Auszug berichtet werden soll. Die ausführliche Mitteilung darüber wird Herr Dr. Beyer in seiner Dissertation[1]) veröffentlichen. Soviel ich sehe, sind bis jetzt mit diesem Präparate nur Experimente in dem wissenschaftlichen Laboratorium von Riedel[2]) angestellt worden, die aber die hier zu besprechenden Versuche kaum berühren.

Ich gehe nun zur Darstellung unserer Versuche über. Die niederste wirksame Dosis für Frösche mittleren Gewichts (34 g) ist subkutan 0,0005 g Strychninbrommethylat. Diese Gabe führt zu oberflächlichen Lähmungserscheinungen, die nach $1^1/_2$ Stunden einer vollständigen Erholung des Tieres weichen.

Bei 0,008 g des Mittels — subkutan — tritt nach 10 Minuten vollständige Lähmung des Tieres (39,5 g) ein, die 4 Tage lang andauerte, um allmählich nachzulassen. Nach 2 weiteren Tagen war das Tier wieder normal.

Die letale Dosis liegt bei 0,0085 g bei Fröschen von 43—47,5 g Gewicht. Unterbindet man bei einem Frosche die Hüftarterien, Venen und sämtliche Weichteile der linken hinteren Extremität mit sorgfältiger Schonung des linken N. ichiadicus und injiziert dann eine lähmende Dosis Strychninbrommethylat, so tritt nach der üblichen Zeit Lähmung auf. Nur die linke hintere Extremität wird in Flexionsstellung gehalten. Reize irgend welcher Art bewirken energische Abwehrbewegungen von seiten der unterbundenen Extremität. Reizt man nach Freilegung des rechten N. ichiadicus beide Nerven elektrisch, so wird folgendes beobachtet: Reizung des linken Ichiadicus ergibt eine lebhafte Kontraktion der entsprechenden Muskelgruppen, ebenso eine Reizung seines peripheren Stumpfes; der rechte N. ichiadicus verhält sich ebenso wie sein peripherer Stumpf gegen den elektrischen Strom völlig indolent, während die Muskeln selbst erregbar sind. Gegen Ende des Versuches treten in der abgebundenen Extremität spontane Reflexzuckungen von 1—3 Sekunden Dauer auf.

In einer weiteren Versuchsreihe wurde das Herz abgebunden, das Rückenmark bloßgelegt und das Methylstrychninbromat auf das Rückenmark geträufelt. Nach ungefähr 12 Minuten tritt heftiger Tetanus ein.

Ferner: unterbindet man bei einem Frosch die eine Aorta an ihrem Austritt aus dem Herzen und injiziert in die andere Aorta Strychninbrommethylat, so tritt sofort heftiger Tetanus auf. (Auch beim Kaninchen, dem man Methylstrychninbromatlösung intravenös einspritzt, tritt Tetanus auf!) Aus diesen Versuchen geht die Richtigkeit der Anschauung Tillies hervor. Die Blutzirkulation liegt durch Lähmung der Gefäßmuskelnerven so darnieder, daß das Gift bei subkutaner Applikation nicht in genügender Menge ins Rückenmark gelangen kann, um Tetanus zu erzeugen. Anders ist es natürlich, wenn man das Gift direkt in ein Gefäß einspritzt. Dann erreicht es rasch

1) Leipzig, Sommer 1904. S. dort auch die genauen Literaturangaben.
2) Riedels Berichte. Berlin 1904.



genug und in genügender Menge das Rückenmark und erzeugt so Tetanus.

Noch auf einem anderen Wege vermochten wir diesen Beweis zu liefern.

Injiziert man einem Frosch, dessen Leber exstirpiert wurde, Methylstrychnin, so tritt nach kurzer Zeit der Erschlaffung Reflexsteigerung und Tetanus ein, die dann einerlei, ob das Rückenmark unterhalb der Medulla durchschnitten ist oder nicht, später (wie bei den Versuchen an Mäusen), in vollständige Erschlaffung bezw. Lähmung übergehen. Die Leber, dieses „große Blutreservoir und Entgiftungsorgan[1]) des Körpers, bindet genügende Mengen des Giftes, die so nicht oder erst allmählich in die Zirkulation gelangen.

Daß das Methylstrychnin als solches im Organismus kreist, konnten wir durch folgende Versuche nachweisen.

Wir injizierten einem Frosch 0,003 g Methylstrychninbromat und sammelten den Urin bis zur Zeit der vollständigen Erholung. Diese Urinmenge injizierten wir einem zweiten Frosche, der daraufhin eine typische Methylstrychninbromatlähmung zeigte, die einer Dosis von ca. 0,015 bis 0,002 g entspricht. In dem Harn eines Frosches, dem wir 0,005 g Methylstrychninbromat injiziert hatten, war Strychninbrommethylat der Dauer der Lähmung nach etwa in der Menge von 0,0025—0,003 g vorhanden.

Es wird also nur etwas mehr als die Hälfte des Methylstrychnins durch den Harn ausgeschieden. Ich habe auf Grund anderer Versuche Ursache anzunehmen, daß der restierende Teil des Methylstrychninbromats von der Leber abgefangen und unwirksam gemacht wird. Darauf ist wohl auch die gegensätzliche Wirkung des Methylstrychninbromats bei erhaltener und exstirpierter Leber zurückzuführen.

Nach all unseren Versuchen können wir also die Angaben von Tillie, daß die Addition vom Methyl zu Strychnin nicht eine völlige Umwandlung der Eigenschaften des Strychnins bedingt, sondern nur eine Modifikation in der Intensität seiner Grundwirkungen, nur bestätigen.

---

1) Vergl. die alkoholische Lebercirrhose.

XXXV.

Ueber die Bindung von Präzipitin und Eiweiss im Tierkörper.

(Aus der medizinischen Klinik zu Würzburg.)

Von

O. Rostoski,

Würzburg.

Wenn man einem Tier „körperfremdes Eiweiß" mit Umgehung des Magen-Darmkanals einverleibt, d. h. ihm dasselbe subkutan, intraperitoneal oder intravenös injiziert, so gewinnt bekanntlich das Serum dieses Tieres eine eigentümliche Reaktionsfähigkeit für das injizierte Eiweiß. Man nimmt bis jetzt allgemein im Sinne der Immunitätslehre die Bildung von Antikörpern im Serum als Ursache für die sich ergebende Reaktion zwischen Serum und Eiweiß an, und ist dazu um so mehr berechtigt, als man seit langem weiß, daß auf die genannte Art (parenteral Oppenheimer) einverleibtes Eiweiß und speziell Serumeiweiß schädlich auf den Organismus wirkt (vergl. Weiß[1]), L. Michaelis und Oppenheimer[2]), Hamburger[3]), Rostoski[4]) u. a.).

Das veränderte Verhalten des Serums dem injizierten Eiweißkörper gegenüber gibt sich bekanntlich durch eine flockige Ausfällung kund, wenn man Eiweißlösung und entsprechendes Serum im Reagenzglase zusammenbringt. Bisher war man der Ansicht, daß der fragliche Niederschlag durch eine Vereinigung des Antikörpers mit dem Eiweiß entstehe und glaubte auch in ihm beide Komponenten nachgewiesen zu haben (Leblanc[5]) u. a.). Nach neueren Untersuchungen von L. Moll[6]) jedoch besteht der Niederschlag im wesentlichen aus dem Eiweiß des Immunserums. Es bewirkt deshalb nicht das Immunserum in der Eiweißlösung, sondern umgekehrt letztere in ersterem den Niederschlag. Wie weit wir unsere Anschauungen über die Präzipitine auf Grund dieser Arbeit ändern müssen, wird die nächste Zeit ergeben. Vorläufig scheinen mir diese Versuche nicht gut mit anderen, z. B. mit denen von Eisenberg[7]) und v. Dungern[8]) zu stimmen, welche nachwiesen, daß Präzipitin und präzipitable Substanz bei der

1) Archiv für die gesamte Physiologie. 1897, S. 215.
2) Archiv für Anatomie und Physiologie. 1902.
3) Arteigenheit und Assimilation. Leipzig u. Wien. Franz Denticke. 1903.
4) a. Verhandl. d. phys. med. Gesellsch. zu Würzburg. 1902. b. Sitzungsberichte d. phys. med. Gesellsch. zu Würzburg. 1902.
5) La cellule 31. Mai 1901.
6) Hofmeisters Beiträge. 1904. IV. 563.
7) Zentralblatt fur Bakteriologie. Abt. I. Bd. XXXI. S. 773. 1902.
8) Zentralblatt für Bakteriologie. Abt. I. Bd. XXXIV. S. 355. 1903.

Reaktion aufgebraucht werden. Im übrigen hat v. Dungern schon bewiesen, daß unter Umständen ein Eiweißmolekül mehrere Präzipitinmoleküle binden kann. Man kann daraus folgern, daß in solchen Fällen der Niederschlag mehr Serumeiweiß (an das ja die Präzipitine gebunden sind), als sogenannte präzipitable Substanz, d. h. zur Injektion benutztes Eiweiß enthält.

Ob nun die Bildung der Flocken und des Niederschlages, wie wir es im Reagenzglas beobachten, das Wesentliche an der Reaktion bedeutet, muß meiner Ansicht nach bisher noch als zweifelhaft gelten. Es ist entschieden die Ansicht nicht von der Hand zu weisen, daß die Präzipitine im tierischen Organismus eine ganz andere Aufgabe haben, als das körperfremde Eiweiß auszufällen. Wenn wir im Sinne der Immunitätslehre (wie es bisher meist geschehen ist) etwas für den lebenden Organismus Zweckmäßiges in der sich ergebenden Reaktionsfähigkeit zwischen Eiweiß und Serum sehen, so müssen wir auch annehmen, daß die Präzipitine vor allem die Fähigkeit besitzen, das körperfremde Eiweiß für den Organismus unschädlich zu machen. Damit hat vielleicht, wie es mir scheint, die Ausfällung gar nichts zu tun. Sie ist vielmehr, wenn man so sagen darf, ein mehr zufälliger Befund, wie auch in anderen Fällen Verbindungen mit Antikörpern, z. B. Toxin und Antitoxin, in Lösung bleiben. Es dürfte sich ähnlich verhalten wie beim Zusammengießen einer Säure- und einer Alkalilösung; in einem Fall entsteht ein Niederschlag durch die Bildung eines unlöslichen Salzes, im anderen Fall bleibt bei einem löslichen Salz die Flüssigkeit klar. Das ganze Studium der Eiweißimmunität gründet sich allerdings naturgemäß bisher auf die Bildung des Niederschlages als des einzigen merkbaren Zeichens der Verbindung zwischen Antikörper und Eiweiß. Ohne dieses sichtbare Zeichen wären die Antikörper bei der Eiweißimmunität bisher gar nicht bekannt.

Damit ist aber nicht gesagt, daß die Präzipitine nicht, wenn sie innerhalb des Körpers mit entsprechendem Eiweiß zusammenstoßen, eine ganz andere Bedeutung als die Bildung dieses Niederschlages haben. Ein Niederschlag im Blut könnte sogar unter Umständen durch die Bildung von Embolieen gefährlich sein. Daß ein hochimmunes Tier, dem man das entsprechende Eiweiß in größeren Mengen intravenös injiziert, tatsächlich nicht gefährliche Embolieen bekommt, ist von mir zuerst hervorgehoben worden[1]). L. Michaelis und Karl Oppenheimer[2]) machen dieselbe Angabe. v. Dungern[3]) sah bisweilen nach der Injektion des zugehörigen (d. h. zum Präzipitin) fremdartigen Plasmas schwere Atemnot. Ich selbst habe seitdem in sehr zahlreichen Versuchen bei vorsichtiger intravenöser Infusion nie etwas derartiges beobachtet und bin deshalb wohl berechtigt, anzunehmen, daß solche Embolieen, wenn sie überhaupt unter irgend welchen ungünstigen Umständen vorkommen, doch etwas sehr Seltenes sind. Zudem gelang es mir im mikroskopischen Präparat nie, weder frei liegend noch in Leukozyten eingeschlossen, Spuren eines Präzipitates

1) Verhandlungen der physik. med. Gesellsch. zu Würzburg. 1902.
2) Archiv für Anatomie und Physiologie. 1902. S. 363.
3) Zentralblatt für Bakteriologie. Abt. I. Originale S. 356.

zu sehen. Michaelis und Oppenheimer beobachteten, wenn sie einem immunen Tier Eiweiß injizierten, eine ganz enorme Leukozytose und nehmen an, daß diese Leukozyten als Phagozyten die Verbindung des Präzipitins mit dem Eiweißkörper aufnehmen, vielleicht bevor es zur Bildung des Präzipitates gekommen ist. Dieser Auffassung schließt sich auch v. Dungern an.

Ich muß dagegen betonen, daß ich die von Michaelis und Oppenheimer angegebene Leukozytose stets vermißt habe. Allerdings wurden meine diesbezüglichen Untersuchungen bei intraperitonealer Injektion vorgenommen, doch erfolgt die Resorption der gelösten Eiweißstoffe auch bei intraperitonealer Injektion außerordentlich schnell, wie später zu erwähnende Versuche zeigen werden. Gleichgültig ob ein Tier die erste Eiweißinjektion bekam oder ob die Einspritzung bei einem immunen Tier vorgenommen wurde, immer trat zunächst eine Leukopenie (Hypoleukozytose) auf. In den wenigen Fällen, in denen ich eine Vermehrung der Leukozyten beobachtete, konnte ich auch eine Eiterung konstatieren.

Um einige Zahlen anzuführen, fand ich folgendes:

I. 3. VI. 03. Leukozyten vor der Injektion 6410. 2 Stunden nach der Injektion von 8 ccm Eiereiweiß intraperitoneal 4210, 20 Stunden später 5930, 40 Stunden später 8130. Kaninchen erhält nun in steigenden Dosen Eiereiweiß intraperitoneal bis zum 16. VI. Am 21. VI. besitzt das Serum reichlich Präzipitine, Leukozyten 8120. Dann Injektion von 8 ccm Eiereiweiß, Leukozyten 24 Stunden nachher 3750, 24 Stunden nachher 9530, 2 mal 28 Stunden nachher 11 090.

II. Kaninchen ist mit Eiereiweiß immunisiert, Serum enthält reichlich Präzipitine: am 9. IV. 03, Leukozyten 9680, dann Injektion von 20 ccm Eiereiweiß intraperitoneal (verdünnt mit 0.85 proz. NaCl-lösung auf 40 ccm), 1 Stunde später Leukozyten 5780, $4^1/_2$ Stunde später 6720, 7 Stunden später 6870, 29 Stunden später 8280.

III. Kaninchen ist mit Pseudoglobulinlösung von Pferdeserum immunisiert, vom 16. II. bis 3. III. 03. Im Serum jetzt Präzipitine zu konstatieren. Vor der ersten Injektion Leukozyten 7849. Am 3. III. Injektion von 20 ccm 3 proz. Pseudoglobulinlösung intraperitoneal. 6 Stunden nachher Leukozyten 28 900, 29 Stunden nachher 37 200. Als man das Tier genauer untersuchte, fand man Infiltrationen der Bauchhaut, die später in Abszesse übergingen.

IV. Zur Kontrolle von III wurden zwei Tieren 15 ccm 3 proz. Pseudoglobulinlösung, bezw. 55 ccm $3^1/_2$ proz. Gesamtglobulinlösung injiziert. Im ersten Fall wurden $3^1/_2$ Stunden nachher 470 (!), 24 Stunden nachher 9680 Leukozyten konstatiert, im andern Fall 4 Stunden nachher 4010, 20 Stunden nachher 4690, 48 Stunden nachher 24 680 und 72 Stunden nachher 10 310 Leukozyten konstatiert.

Dasselbe Verhalten wie in den angeführten Beispielen konnte ich in fünf andern beobachten. Darnach war von einer enormen Leukozytose bei Injektion immuner Kaninchen mit (ent-

sprechender) Eiweißlösung bei meinen Versuchen nichts zu konstatieren; es trat vielmehr zunächst eine deutliche Abnahme der Leukozyten ein (einmal bis 470!), der nach etwa 24 Stunden eine mäßige Hyperleukozytose folgen kann (nur einmal 24 680! bei einem vorher nicht behandelten Tier!). Auf die einzelnen Formen der Leukozyten bin ich bei diesen Untersuchungen nicht eingegangen[1]).

Wenn es nun auch bisher noch als unerwiesen gelten muß, daß es im Tierkörper zu einer Ausfällung, einem wirklichen Präzipitat, kommt, so hat man doch die Reaktion zwischen Eiweiß und Antikörper auch im tierischen Organismus auf anderem Wege zu beweisen vermocht. Zunächst lag es nahe, das Eiereiweiß des Huhns zu diesen Versuchen heranzuziehen. Bekanntlich scheiden gesunde Individuen, denen Eiereiweiß in verhältnismäßig kleinen Dosen parenteral injiziert wird, dieses zusammen mit Serumeiweiß [Ascoli[2]] durch die Nieren aus. Das gleiche beobachtet man bei größeren Mengen stomachal einverleibten Eiereiweißes. Im letzteren Fall passiert das Eiweiß zu einem Teil unverändert den Magen-Darmkanal, läßt sich im Blut nachweisen und geht auch, wenn die Menge groß genug ist, in den Harn über. Aus der Tatsache, daß zugleich Serumeiweiß im Urin erscheint, hat man geglaubt auf einen Reizzustand der Nieren bezw. eine Schwächung des Nierenfilters schließen zu müssen. Hamburger[3]) hat nun festgestellt, daß die Albuminurie durch Eiereiweiß, die bei der ersten Injektion von 5 ccm Eiklar beim Kanichen auftritt, sich nach der dritten bis sechsten Injektion nicht mehr einstellt. Ob dieses Schwinden der Albuminurie irgend etwas mit der Bildung der Präzipitine zu tun hat oder vielmehr auf einer Immunisierung der Nierenzelle beruht, war nicht zu entscheiden, letzteres ist jedoch nicht unwahrscheinlich, da das Eiereiweiß im Blutserum des immunisierten Tieres ebenso lange nachweisbar blieb, wie im Serum des normalen. Karl Oppenheimer[4]) gab intraperitoneal Eiereiweiß und stellte durch quantitative Untersuchungen bei wiederholten Injektionen die Menge des durch den Urin ausgeschiedenen Eiweißes fest. Dabei zeigte sich ein scheinbar regelloses Schwanken der Ausscheidungsgröße. Da es ihm außerdem einmal durch Pferdeseruminjektion gelang, eine Eiereiweißausscheidung zu verhindern, so nimmt er an, daß die bei vorher injizierten Tieren auftretende Albuminurie nichts mit der Bildung der Präzipitine zu tun hat, sondern als unspezifische Resistenzerhöhung aufzufassen ist. Meine eigenen schon vor längerer Zeit angestellten, aber noch nicht publizierten Untersuchungen ergeben, daß es bei intraperitonealer Injektion niedrigerer Dosen von Eiklar vom Huhn (5—7 ccm) regelmäßig gelingt, eine anfangs auftretende Albuminurie nach einer Anzahl von Injektionen zum Schwinden

---

1) Münchner med. Wochenschr. 1902.
2) Wiener klin. Wochenschr. 1902. No. 45.
3) Hofmeisters Beiträge. IV. S. 263, September 1902.
4) Ueber die genaueren Details, die sich bei solchen Injektionsversuchen speziell an den Eosinophilen des Kaninchens ergeben und die vielleicht den Vorgang zu erklären vermögen, wird, wie ich höre, Arneth in kurzem berichten können.

zu bringen. Vorausgesetzt ist nur, daß recht vorsichtig und in Pausen von mehreren Tagen injiziert wird, namentlich muß zwischen der letzten Immunisierungsinjektion und der Probeinjektion auf Albuminurie ein Zwischenraum von mehreren Tagen bis 1 Woche liegen. Bei größeren Dosen ($^1/_2$ bis 1 Eiklar = 12 bis 30 ccm) ist das Verhalten der Tiere verschieden. Bei einigen beobachtet man eine sehr deutliche Abnahme der Albuminurie, ohne daß dieselbe jedoch vollkommen bei späteren Injektionen fehlt. Andere Tiere weisen im Gegenteil eine stärker werdende Albuminurie auf, auch wenn man sehr vorsichtig injiziert.

Um nun zu entscheiden, ob die Präzipitinbildung eine Rolle bei diesem Abnehmen bezw. Fehlen der Albuminurie spielt, ging ich so vor, daß ich im Reagenzglase Eiklar und Präzipitin mischte und dieses Gemisch nun injizierte. Es war bei dieser Versuchsanordnung eine allmählich eintretende Resistenzvermehrung der Nierenepithelien (Hamburger) durch vorhergehende Injektionen sicher vermieden, und außerdem wurde dem körperfremden Eiweiß, wenn man die Proben vorher einige Zeit in den Brutschrank stellte, Zeit gelassen, eine Reaktion mit dem Serum einzugehen. Zur intraperitonealen Injektion wurden jedesmal 5 ccm Eiklar benutzt, weil ich mich überzeugte, daß auch große, kräftige Kaninchen bei diesen Dosen regelmäßig eine Albuminurie bekommen, die bei Injektion von 3 ccm in meinen Versuchen immer ausblieb. Gelegentlich erwähnen möchte ich, daß es bei stomachaler Einverleibung von Eiklar beim Kaninchen sehr schwer gelingt, Albuminurie zu erzeugen. Die dazu notwendigen Dosen sind relativ viel größer als beim Menschen. So gelang es mir nie, bei stomachaler Einverleibung von 15—20 ccm Eiereiweiß (mit der gleichen Menge Kochsalzlösung verdünnt), auch nur geringe Albuminurie zu erzeugen. Die Dosen, mit denen Inouye[1]) bei Kaninchen Albuminurie auf diesem Wege erzeugte, sind übrigens auch sehr hoch gewesen. Nach intraperitonealer Einverleibung von 20 bis 30 ccm fremden Kaninchenserums erhielt ich wie andere Beobachter nie Albuminurie. Bei gleichzeitiger Injektion von Kaninchenserum und Eiereiweiß konnte also eine etwaige Albuminurie nur durch das Eiklar bedingt sein.

Die Versuche über die Injektion von Immunserum und Eiklar sind folgende:

I. Graues, kräftiges Kaninchen.

2. VI. 03. Intraperitoneale Injektion von 5 ccm Eiereiweiß, aufgefüllt mit 0,85 % NaCl-Lösung auf 35 ccm. Bis 3. VI. abends 50 ccm Urin, bis 4. VI. mittags 90 ccm Urin, beide Male deutliche Eiweißreaktion. Bis 5. VI. abends eiweißfreier Urin. Am 6. VII. 03. Intraperitoneal erst 18 ccm Eiklarpräzipitinserum, dann 5 ccm Eiereiweiß (verdünnt mit 0,85 % NaCl-Lösung) injiziert. Bis 7. VII. vormittags 250 ccm Urin, der deutliche Eiweißreaktion zeigt. Bis 7. VII. abends 150 ccm Urin, der frei von Eiweiß ist.

1) Deutsches Archiv f. klinische Medizin. 75. (1903).

II. Kräftiges weißgraues Kaninchen.

3. VIII. 03. Injektion von 5 ccm Eiereiweiß (mit 20 ccm 0,85 % NaCl). Bis 4. VIII. abends 300 ccm Urin, deutliche Eiweißreaktion; bis 5. VIII. morgens 200 ccm Urin, schwache Eiweißreaktion. Später Urin ohne Eiweiß. 23. II. 04. Injektion von 5 ccm Eiereiweiß + 8 ccm Immunserum + 12 ccm 0,85 % NaCl-Lösung. Mischung gut durchgeschüttelt, Injektion 10 Minuten später; Flüssigkeit ist schwach trüb. Bis 24. II. abends 450 ccm Urin, der geringe Eiweißreaktion zeigt. Bis 25. II. abends 180 ccm Urin, eiweißfrei.

28. III. 04. Injektion von 5 ccm Eiereiweiß + 10 ccm Immunserum + 4 ccm 0,85 % NaCl-Lösung. Mischung wird gut geschüttelt; Injektion nach 1/4 Stunde. Bis 30. III. 110 ccm Urin, eiweißhaltig; bis 31. III. 350 ccm, ebenfalls eiweißhaltig; bis 1. IV. 240 ccm Urin eiweißfrei.

III. Kräftiges weißes Kaninchen.

30. IV. 04. Intraperitoneale Injektion von 5 ccm Eiereiweiß + 20 ccm Immunserum. Gemisch eine Stunde im Brutofen, der sich bildende Niederschlag wird fein verteilt.

Bis 1. V. 150 ccm eiweißfreien Urins, bis 2. 5. morgens 250 ccm Urin, deutlich Eiweiß; bis 3. 5. morgens 250 ccm, eiweißfrei; ebenso am 4. V.

IV. Kräftiges, weißes Kaninchen.

1. VI. 04. abends. Abgrenzen des Urins durch Ausdrücken der Blase. Intraperitoneale Injektion von 5 ccm Eiereiweiß + 22 ccm Immunserum. Mischung für 2 Stunden in den Brutofen, Verteilung des sich bildenden Niederschlages. 2. VI. morgens 180 ccm Urin; starke Eiweißreaktion. 2. VI. abends 180 ccm Urin; mäßig starke Eiweißreaktion. 3. VI. abends und morgens kein Eiweiß im Urin. 4. VI. Injektion von 5 ccm Eiereiweiß + 20 ccm 0,85 % Kochsalzlösung. Der in den nächsten Tagen entleerte Urin enthält nie Eiweiß.

V. Kräftiges braunweißes Kaninchen.

Urin durch Auspressen der Blase abgegrenzt. 1. VI. 04 abends. Injektion von 5 ccm Eiereiweiß + 22 ccm 0.85 % NaCl. 2. VIII. morgens Urin wenig Eiweiß, 2. VII. abends kein Eiweiß; ebenso an den folgenden Tagen.

4. VII. 04. mittags Injektion von 5 ccm Eiereiweiß + 25 ccm Immunserum. 4. VII. abends 90 ccm Urin mit wenig Eiweiß, 5. VII. morgens 190 ccm Urin mit reichlich Eiweiß, 5. VII. abends 100 ccm Urin mit Spuren Eiweiß. Der folgende Harn enthält kein Eiweiß mehr. Bei diesem Fall werden die Eiweißmengen beim 1. und 2. Versuch durch Koagulation und Wägen des Eiweißes bestimmt. Es ergibt sich, daß beim 2. Mal mehr Eiweiß ausgeschieden wurde als beim 1. Mal (genaue Zahlen verloren gegangen).

Es ist also in keinem Versuch gelungen, durch Mischung von 5 ccm Eiereiweiß mit entsprechendem Immunserum und nachträgliche Injektion des Gemisches eine Albuminurie beim Kaninchen zu vermeiden. In einem Fall (V) war sogar die Albuminurie bei Injektion von Eiereiweiß und Serum stärker als

die bei Injektion von Eiereiweiß allein. In einem andern Fall (IV) erfolgte bei einer Injektion von Eiereiweiß und Serum eine Albuminurie, bei der 3 Tage später vorgenommenen Injektion von Eiweiß allein keine Albuminurie. Wie man diese Beobachtung erklären soll, ist nicht ganz sicher. Möglicherweise ist hier ausnahmsweise durch die erste Injektion die Resistenz des Tieres schon so erhöht, daß bei der zweiten die Albuminurie ausblieb. Jedenfalls ist es auch durch meine Versuchsanordnung sehr wahrscheinlich geworden, daß die nach mehreren Injektionen geringer Mengen von Eiereiweiß (in meinen Versuchen stets) ausbleibende Albuminurie nichts mit der Bildung der Präzipitine zu tun hat.

Ein sicherer Nachweis dafür, daß im Organismus tatsächlich eine Bindung des Präzipitins an das Eiweiß stattfindet, ist darin zu erblicken, daß man eine sehr deutliche Abnahme, ja sogar ein Schwinden der Präzipitine beobachten kann, wenn man einem immunen Tier das zu seiner Immunisierung verwendete Eiweiß injiziert. Die Präzipitine sind offenbar mit dem zuletzt injizierten Eiweiß eine Reaktion eingegangen und so für eine Ausfällung im Reagenzglase verloren gegangen. Was aus der Verbindung von Eiweiß und Präzipitin im Tierkörper geworden ist, entzieht sich einstweilen noch unserer Kenntnis, wie schon hervorgehoben wurde. Ich habe die Beobachtung, daß immune Tiere nach Eiweißinjektionen eine Abnahme ihres Präzipitingehaltes aufweisen, schon vor längerer Zeit gemacht. Den gleichen Befund haben inzwischen von Dungern[1]) sowie F. Obermayer und E. P. Pick[2]) publicirt. In neuerer Zeit wurden von mir genauere Versuche über den zeitlichen Ablauf bei dem Wiederauftreten der Präzipitine angestellt. Es sind im ganzen 7 Versuche, die mit Albumin und Globulin, das in der bekannten Weise aus Pferdeserum gewonnen war, sowie mit Eiklar vom Huhn angestellt wurden. Nachdem die Tiere reichlich Präzipitine gebildet hatten, wurde ihnen etwa 5 ccm Blut aus der Ohrvene oder Karotis entnommen, dann erfolgte sofort intraperitoneal oder intravenös die Eiweißinjektion, und nun wurde in bestimmten Intervallen Blut (3—5 ccm) aus der Ohrvene oder Karotis entzogen und die präzipitierende Kraft des Serums geprüft. Ich gebe 4 Versuche kurz wieder.

I. Kaninchen vom 23. 3. bis 9. 4. 04 mit $1^1/_2$% Albuminlösung behandelt (8 intraperitoneale Injektionen von 8—10 ccm).

Am 23. 4. Blutentnahme aus der Ohrvene. Dann intraperitoneale Injektion von 10 ccm (1.5%) Albuminlösung. 3, 15, 24, 48 und 70 Stunden nachher Blutentnahme aus der Ohrvene.

Das Resultat des Versuches ist in der folgenden Tabelle wiedergegeben, bei der allerdings nur der Zeitpunkt des Eintrittes der Reaktion, nicht der ganze Ablauf (Flockenbildung, Bodensatz), sowie der quantitative Ausfall berücksichtigt werden konnte. Ein früher Eintritt der Reaktion war aber stets auch mit einem starken quantitativen Ausfall verbunden. Außerdem wurde zur Sicherung der

1) Zentralblatt für Bakteriologie. 1903. Bd. XXXIV.
2) Wiener klinische Wochenschrift. 1904. No. 10.

Resultate das Serum stets in verschiedener Dosis zu je 2 ccm der entsprechenden verdünnten Eiweißlösung gegeben (0.15 % Albuminlösung, 0.25 % Globulinlösung und 2 % Eiklarlösung). Die Beobachtungszeit bezog sich immer nur auf 3 Stunden, später eintretende Reaktionen sind auf allen Tabellen nicht mehr berücksichtigt.

Blutentnahme	Verdünnung des Serums	Eintritt der Reaktion
Vor	1 : 25	nach 1/2 Stunde
der	1 : 8	sofort
Injektion	1 : 5	"
3 Stunden	1 : 25	0
nach der	1 : 8	nach 2 Stunden
Injektion	1 : 5	nach 1 Stunde
15 Stunden	1 : 25	nach 2 Stunden
nach der	1 : 8	nach 1/2 Stunde
Injektion	1 : 5	sofort
24 Stunden	1 : 25	nach 1/2 Stunde
nach der	1 : 8	sofort
Injektion	1 : 5	"
48 Stunden	1 : 25	nach 1/2 Stunde
nach der	1 : 8	sofort
Injektion	1 : 5	"
70 Stunden	1 : 25	nach 1/2 Stunde
nach der	1 : 8	sofort
Injektion	1 : 5	"

Was den zeitlichen Ablauf der Reaktion anlangt, so ist derselbe nach der Tabelle nach 24 Stunden genau so wie vor der Injektion, um dann bis 70 Stunden gleich zu bleiben. Quantitativ war die Reaktion nach 24 Stunden noch nicht ganz so stark wie vor der Injektion; nach 48 Stunden schon etwas stärker als vorher. Nach 70 Stunden ließ sich schon wieder eine Abnahme gegen 48 Stunden konstatieren.

II. Kaninchen vom 23. 3. 04 bis 9. 4. 04 mit Globulin behandelt, (8 intraperitoneale Injektionen von 5—10 ccm 11 proz. Globulinlösung).

Am 24. 4. Blutentnahme aus der Ohrvene, dann sofort Injektion von 10 ccm 11 proz. Globulinlösung intraperitoneal. Weitere Blutentnahmen nach 3, 17, 24, 40 und 76 Stunden. Bei der Untersuchung wird das Serum in einer Verd. von 1 : 25, 1 : 8, 1 : 5 zu einer etwa 0.2 proz. Globulinlösung gegeben. Das Resultat ist in der nebenstehenden Tabelle rücksichtlich des Eintrittes der Reaktion wiedergegeben.

Es ist also hier nach 17 Stunden die ursprüngliche präzipitierende Kraft des Serums noch nicht erreicht, nach 24 Stunden dagegen schon überschritten, 40 Stunden zeigt wieder eine Abnahme, 76 Stunden die ursprüngliche präzipitierende Kraft.

III. Kaninchen durch Albumininjektionen vorbehandelt, wie früher.

Blutentnahme	Verdünnung des Serums	Eintritt der Reaktion
Vor der Injektion	1 : 25	nach 1/2 Stunde
	1 : 8	sofort
	1 : 5	„
3 Stunden nach der Injektion	1 : 25	0
	1 : 8	nach 1 Stunde
	1 : 5	„ 1/2 „
17 Stunden nach der Injektion	1 : 25	nach 1 Stunde
	1 : 8	„ 1/2 „
	1 : 5	„ 1/2 „
24 Stunden nach der Injektion	1 : 25	sofort
	1 : 8	„
	1 : 5	„
40 Stunden nach der Injektion	1 : 25	nach 1/2 Stunde
	1 : 8	„ 1/2 „
	1 : 5	sofort
76 Stunden nach der Injektion	1 : 25	nach 1/2 Stunde
	1 : 8	sofort
	1 : 5	„

Am 25. 4. Entnahme von 5 ccm Blut aus der Karotis. Dann Injektion von 10 ccm 0,85 proz. NaCl-Lösung in die Iugularis. Blutentnahme 1/2 Stunde später. Wieder 1/2 Stunde später Injektion von 10 ccm 1.5 proz. Albuminlösung in die Iugularis. Blutentnahme 1/2, 1 und 8 Stunden nach letzterer Injektion.

Blutentnahme	Verdünnung des Serums	Eintritt der Reaktion
Vor der ersten Injektion	1 : 40	nach 1 Stunde
	1 : 25	sofort
	1 : 8	„
	1 : 5	„
1/2 Stunde nach der Kochsalz-Injektion	1 : 40	nach 1 Stunde
	1 : 25	sofort
	1 : 8	„
	1 : 5	„
1/2 Stunde nach der Albumin-Injektion	1 : 40	0
	1 : 25	nach 1/2 Stunde
	1 : 8	„ 1/2 „
	1 : 5	sofort
1 Stunde nach der Albumin-Injektion	1 : 40	0
	1 : 25	0
	1 : 8	nach 1/2 Stunde
	1 : 5	sofort

Das 8 Stunden nach der Albumininjektion entnommene Blut ging leider verloren.

Die Kochsalzinfusion hat also gar keinen merkbaren Einfluß auf die Präzipitine gehabt; bei der Albumininjektion trat dagegen schon nach $^1/_2$ Stunde eine Abnahme der Präzipitine ein, die nach 1 Stunde noch bedeutend gesteigert war.

IV. Kaninchen mit Globulinlösung immunisiert, wie früher. Am 21. 4. 5 ccm Blut aus der Carotis, Dann Injektion von 10 ccm 11 proz. Globulinlösung in die Iugularis. Blutentnahme 4, 7, 24, 36 und 60 Stunden nach dieser Injektion.

Blutentnahme	Verdünnung des Serums	Eintritt der Reaktion
Vor der Injektion	1 : 40	nach 1 Stunde
	1 : 25	„ $^1/_2$ „
	1 : 8	sofort
	1 : 5	„
4 Stunden nach der Injektion	1 : 40	0
	1 : 25	0
	1 : 8	nach 1 Stunde
	1 : 5	„ 1 „
7 Stunden nach der Injektion	1 : 40	nach 2 Stunden
	1 : 25	„ $^1/_2$ Stunde
	1 : 8	sofort
	1 : 5	„
24 Stunden nach der Injektion	1 : 40	nach $^1/_2$ Stunde
	1 : 25	sofort
	1 : 3	„
	1 : 5	„
36 Stunden nach der Injektion	1 : 25	nach $^1/_2$ Stunde
	1 : 8	sofort
60 Stunden nach der Injektion	1 : 25	sofort
	1 : 8	„
	1 : 5	„

Auch hier ist eine sehr erhebliche Abschwächung der präzipitierenden Kraft des Serums zu konstatieren. Schon nach 7 Stunden beginnt jedoch wieder eine Zunahme, nach 24 Stunden ist der ursprüngliche Präzipitingehalt sogar schon etwas überschritten, um dann geringe Schwankungen aufzuweisen; nach 36 Stunden war wieder eine Abnahme und nach 60 Stunden eine erhebliche Zunahme zu konstatieren.

Ebenso wie die 4 angeführten Beispiele verliefen 2 andere mit Injektion von Albumin und Globulin aus Pferdeblutserum, auf deren genauere Anführung ich verzichten zu können glaube.

VII. Kaninchen mit Eiereiweiß vom Huhn, vom 29. 3. 04 bis zum 13. 4. 04 injiziert. (5 ccm bis 7 ccm mit 10 ccm 0.85 proz. NaCl-Lösung verdünnt).

Am 20. 4. 04 Blutentnahme aus der Ohrvene. Dann intra-

peritoneale Injektion von 5 ccm Eiereiweißlösung. Darauf Blutentnahme aus der Ohrvene 3, 5, 30 und 55 Stunden nach der Injektion.

Blutentnahme	Verdünnung des Serums	Eintritt der Reaktion
Vor der Injektion	1 : 40	nach 1/2 Stunde
	1 : 25	sofort
	1 : 8	"
3 Stunden nach der Injektion	1 : 40	nach 2 Stunden
	1 : 25	sofort
	1 : 8	"
5 Stunden nach der Injektion	1 : 40	nach 1/2 Stunde
	1 : 25	sofort
	1 : 8	"
30 Stunden nach der Injektion	1 : 40	nach 1/2 Stunde
	1 : 25	sofort
	1 : 8	"
55 Stunden nach der Injektion	1 : 40	nach 1/2 Stunde
	1 : 25	sofort
	1 : 8	"

Bei diesem Versuche mit Eiklar ist die Abnahme der präzipitierenden Kraft des Serums viel weniger ausgesprochen als in den früheren Versuchen mit Serumeiweiß. Auffallender Weise habe ich dasselbe Verhalten auch bei zwei schon vor längerer Zeit angestellten Versuchen mit Eiklar beobachtet. Die zur Injektion des vorher behandelten Tieres verwendeten Mengen Eiklar waren in einem Fall größer, in einem andern Fall kleiner als in dem angeführten Beispiel, sodaß die Quantität des Eiklars nicht die Schuld tragen kann. Am deutlichsten ist die Abnahme der Präzipitine 3 Stunden nach der Injektion. 5 Stunden nach letzterer ist schon wieder eine Zunahme zu verzeichnen. Der quantitative Ausfall ergab aber, daß die ursprüngliche präzipitierende Kraft noch nicht erreicht war. Dieselbe war sogar nach 55 Stunden nicht ganz so stark wie vorher.

Die Versuche ergaben also, daß bei einem vorher behandelten Tier schon sehr bald nach einer erneuten Eiweißinjektion eine Abnahme der Präzipitine zu konstatieren ist. An dieser Verminderung hat die Injektion der Kochsalzlösung, in der die Eiweißkörper gelöst waren, keinen Anteil, wie Versuch III bewies. Am stärksten ist die Abnahme wenige Stunden nach der Eiweißinjektion. Dann nimmt der Präzipitingehalt des Serums wieder zu und hat nach etwa 24 Stunden die frühere Stärke wieder erreicht, in einem meiner Versuche auch erst zwischen 24 und 48 Stunden. Darauf kann dann eine Zunahme der Präzipitine folgen, bisweilen nachdem vorher noch einmal eine Abnahme zu konstatieren gewesen ist. Natürlich werden die zeitlichen Verhältnisse etwas nach der Menge des injizierten Eiweißes, nach dem Präzipitingehalt des Serums und möglicherweise auch nach der Individualität des Tieres schwanken, wie ja auch das Eiweiß des Eiklars ein etwas abweichendes Verhalten

zur Folge hatte. Doch möchte ich hervorheben, daß ich bei Verwendung verschieden großer Dosen Serumeiweiß vom Pferd bei mehreren Tieren stets annähernd dieselben Zahlen erhalten habe. Wie das Anwachsen der Präzipitine zu erklären ist, entzieht sich vorläufig noch unserer Kenntnis. Als sicher ist eine Neubildung bezw. erneute Abstoßung von Rezeptoren nach der letzten Eiweißinjektion anzunehmen. Dafür spricht zweifellos die Tatsache, daß das Serum seinen früheren Gehalt an Präzipitinen nicht nur erreicht, sondern sogar überschreitet. Ob aber die an das körperfremde Eiweiß gebundenen Präzipitine, nachdem sie dieses unschädlich für den Organismus gemacht haben, wieder frei werden und in die Zirkulation gelangen, kann zunächst nicht entschieden werden.

Zum Schluß möchte ich einen Versuch erwähnen, der direkt beweist, daß im tierischen Organismus Präzipitin und entsprechendes Eiweiß zusammen vorkommen, ohne daß eine flockige Ausfällung und Niederschlagsbildung erfolgt. Wenn man einem Präzipitinkaninchen kurz nach der letzten Eiweißinjektion Blut aus der Ohrvene nimmt und sein Serum mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt (etwa 3—5 Tropfen auf 1—2 ccm 0,85 proz. NaCl-Lösung), so bemerkt man öfters das Auftreten einer Trübung und eines Niederschlages. Ich konnte dieses Verhalten des Serums sofort und noch einige Tage nach der letzten Eiweißinjektion konstatieren. Die Erscheinung tritt nicht regelmäßig ein; es spielen offenbar die relativen Mengenverhältnisse zwischen Antikörper und Eiweiß eine wichtige Rolle. Merkwürdigerweise konnte ich sie bisher nie bei Hühnereiklar, sehr gut jedoch bei (Enten)serum nachweisen. Es hindert also in diesen Fällen das unverdünnte Serum bezw. die unverdünnte Eiweißlösung das Auftreten des Niederschlages. Diese Tatsache stimmt mit unseren bisherigen Kenntnissen gut überein; denn es ist von mir[1]), Halbau und Landsteiner[2]), Eisenberg[3]), v. Dungern[4]), L. Michaelis[5]), P. Müller[6]) und kürzlich von L. Moll[7]) nachgewiesen, daß konzentrierte Eiweißlösungen für das Zustandekommen eines Präzipitates hinderlich sind. Von mir, Obermayer und E. P. Pick[8]) und L. Michaelis ist außerdem das Vorkommen eines Antipräzipitins betont worden.

Ich möchte auf Grund meines Versuches darauf hinweisen, daß die von v. Dungern gegebene Erklärung für meinen Versuch nicht zutrifft. v. Dungern nimmt an, dass gewöhnlich beim Zustandekommen eines Präzipitates jedes Eiweißmolekül mit mehreren Präzipitinmolekülen verbunden ist. Wenn nun viel Eiweiß zur Verfügung steht, so verteilen sich die Präzipitine zu sehr auf die einzelnen Eiweißmoleküle, als daß ein Niederschlag entstehen könnte. Bei dem genannten Versuche bleibt aber die Menge des Eiweißes und des Präzi-

1) Verhandlungen der physikal. med. Gesellsch. zu Würzburg. 1902.
2) Münchner med. Wochenschrift. 1902. No. 12.
3) Zentralblatt für Bakteriologie. Abt. I. 1902. S. 773.
4) Die Antikörper. S. 77.
5) Hofmeisters Beiträge. 1903.
6) Zentralblatt für Bakteriologie. Bd. 34. No. 1.
7) Hofmeisters Beiträge. 1904. Bd. IV. S. 587.
8) Wiener klinische Wochenschrift. 1902. No. 22.

pitins die gleiche; nur die Konzentration nimmt ab. Man muß daher wohl annehmen, daß die Verbindung von Präzipitin und Eiweiß in der konzentrierten Eiweißlösung löslich ist. Das gleiche konnte ich auch beim Glyzerin beobachten. Wenn man die 0,85proz. Kochsalzlösung, in der das Eiweiß gelöst ist, zu $^1/_{10}$ durch Glyzerin ersetzt, so bemerkt man eine deutliche Verzögerung der Niederschlagsbildung, bei Zusatz von $^1/_3$ Glyzerin bleibt die Reaktion fast gänzlich aus. Es kommt wohl zur Bildung einer ganz leichten Trübung, doch nie zu Flocken und Niederschlag. Auch hier ist wohl, ohne dbß man mit dem Begriff der Viskosität zu nehmen braucht, am einfachsten anzunehmen, daß die Verbindung von Eiweiß und Präzipitin sich in Glyzerin löst, und deshalb der Niederschlag ausbleibt.

Leopold Moll[1]) ist allerdings kürzlich auf Grund eines Vergleiches mit Albuminat, mit dem das Präzipitat auch sonst in seinen physikalischen Eigenschaften übereinstimmt, dafür eingetreten, daß bei einem fehlenden Präzipitat infolge von konzentrierter Eiweißlösung es gar nicht zu einer Vereinigung von Präzipitin und Eiweiß kommt. Doch scheint mir diese Auffassung noch weiterer Beweise zu bedürfen.

---

1) l. c.

XXXVI.

Der Hungerstoffwechsel der Eidechsen.

(Beiträge zur vergleichenden Physiologie des Hungerstoffwechsels.)

Von

B. Slowtzoff,

St. Petersburg.

Wie ich es schon in meinen Mitteilungen (Beiträge zur Chem. Physiolog. Bd. III und IV) erörtert habe, war es mein Ziel, aus der vergleichenden chemischen Analyse der Kontroll- und Karenztiere einige Anhaltspunkte über die Gesetze des Hungerstoffwechsels zu gewinnen. Vor kurzer Zeit habe ich die Untersuchungen über Eidechsenhungerstoffwechsel beendigt und will hier die gewonnenen Resultate kurz zusammenstellen.

18 gewöhnliche Eidechsten (Lacerta viridis), die ich im Jahre 1903 (Sommer) gesammelt habe, wurden vor dem Versuch in einem großen gläsernen Gefäß aufbewahrt und reichlich gefüttert. Da die Tiere in der Größe ziemlich variierten, so habe ich dieselben in möglichst gleichmäßige Gruppen geteilt (das mittlere Gewicht der Kontrolltiere betrug 10,1 g, dasselbe der Karenztiere 10,35 g).

Die Kontrolltiere wurden dann mit Alkoholdämpfen getötet, zerhackt, bis zum konstanten Gewicht (bei 110° C.) getrocknet und gepulvert. Die Karenztiere wurden einzeln in Glasgefäßen (mit Pappe bedeckt) aufbewahrt und täglich gewogen. Jedes durch Hunger gestorbene Tier wurde möglichst schnell in 96% Alkokol eingelegt. Als alle Tiere gestorben waren, wurde der Alkoholextrakt nebst den Tieren erst auf dem Wasserbade, dann bei 110° getrocknet, zermahlen und gepulvert. Während des Versuchs konnte ich zirka 10 Kurven des Gewichtsverlustes der Eidechsen bei absoluter Karenz zusammenstellen. Da ein solches Material in der mir bekannten Literatur nicht vorhanden ist, so scheint es mir nötig, einige Worte darüber zu sagen. Da die Kurven im allgemeinen ziemlich identisch sind, so brauche ich hier bloß ein paar davon als Typus vorzulegen.

Während der ersten Tage der Karenz verlieren die Eidechsen viel mehr an Gewicht als später. Die täglichen Verluste werden allmählich kleiner und kleiner, und werden vor dem Tode minimal. Es

Tabelle No. 1.

Tag des Hungerns	Gewicht der Eidechse No. 3	Absoluter Gewichtsverlust g	Gewichtsverlust %	Täglicher Gewichtsverlust %	Mittlerer täglicher Gewichtsverlust %
0	15,9	—	—	—	
1	15,5	0,4	2,52	2,52	
2	15.3	0,6	3,77	1,25	
3	14,7	1,2	7,55	3,78	
4	14,6	1,3	8,17	0,62	
5	14,4	1,5	9,43	1,26	
6	14,0	1,9	11,95	2,52	1,94
7	13,5	2,4	15,10	3,15	
8	13,0	2,9	18,24	3,14	
9	12,8	3,1	19,95	1,71	
10	12,7	3,2	20,13	0,18	
11	12,5	3,4	21,38	1,25	
12	12,4	3,5	22,01	0,63	
13	12,3	3,9	22,64	0,63	
14	12,2	3,7	23.27	0,63	
15	12,1	3,8	23,90	0,63	
16	12,0	3,9	24,57	0,67	
17	11,9	4,0	25,16	0,63	
18	11,8	4.1	25,79	0,63	
19	11,5	4.4	27,67	1,88	
20	11,2	4,7	29,56	1,89	1,07
21	11,0	4,9	30,82	1,26	
22	10,8	5,1	32,07	1,25	
23	10,5	5,4	33,96	1,89	
24	10,4	5,5	34,59	0,63	
25	10,2	5,7	35,85	1,26	
26	10,0	5,9	37,11	1,26	
27	9,8	6,1	38,19	1,08	
28	9,6	6,3	39,62	1,43	
20	9,59	6,31	39,69	0,07	
30	9,58	6,32	39,75	0.06	0,06
31	9,57	6,33	39,81	0,06	
32	9,55	6,35	39,94	0,13	

kommt aber vor, daß die Tiere an einem bestimmten Tage (Tag 6 und 7 der Tabelle No. 2; Tag 19—20 der Tabelle No. 1) sehr viel Leibessubstanz verlieren. Bei aufmerksamer Beobachtung kann man sich leicht überzeugen, daß diese abnormen Gewichtsverluste immer den heißesten Tagen entsprechen. Bei Steigerung der Lufttemperatur werden die Tiere bedeutend beweglicher, diese Bewegungen rufen natürlich größeren Umsatz und hiermit größere Gewichtsverluste hervor. Obgleich die Tiere vor dem Versuch reichlich und möglicherweise in gleicher Weise gefüttert wurden, blieben die Körpergewichte verschieden, und die Tiere starben bei verschiedenen Gewichtsverlusten (von 10, 49 bis 50% des ursprünglichen Gewichtes).

In Tabelle No. 3 habe ich das Gewicht, die Dauer der Karenz und

Tabelle No. 2.

Tag des Hungerns	Gewicht der Eidechse No. 10	Absoluter Gewichtsverlust g	Gewichtsverlust %	Täglicher Gewichtsverlust %	Mittlerer täglicher Gewichtsverlust %
0	4,70	—	—	—	
1	4,60	0,10	2,13	2,13	
2	4,50	0,20	4,25	2,12	
3	4,45	0,25	5,32	1,07	1,70
4	4,40	0,30	6,38	1,06	
5	4,30	0,40	8,51	2,14	
6	4,10	0,60	12,77	4,26	4,25
7	3,90	0,80	17,02	4,25	
8	3,85	0,85	18,08	1,06	
9	3,83	0,80	18,72	0,64	0,71
10	3,80	0,90	19,15	0,43	

Tabelle No. 3.

No. der Tiere	Gewicht der Eidechse	Dauer der Karenz	Gewichtsverlust %
1	1,7	11	29,41
2	4,0	12	50,00
3	4,7	10	19,15
4	4,9	16	38,40
5	5,0	15	44,80
6	8,6	34	52,33
7	12,0	29	22,25
8	12,25	28	32,24
9	13,40	6	18,65
10	15,90	32	39,94
11	16.20	11	10,49
12	17,80	21	24,16
13	18,10	32	23,76

die Gewichtsverluste zusammengestellt. Die individuellen Schwankungen können bedeutend niedriger gemacht werden, wenn wir die Tiere in Gruppen verteilen und den mittleren Gewichtsverlust pro Tag ausrechnen, wie das aus der Tabelle No. 4 ersichtlich ist.

Wir sehen also, daß bei absoluter Karenz der Eidechsen die mittleren täglichen Gewichtsverluste mit der Größe des Tieres und mit der Menge der angehäuften Körpervorräte im Zusammenhang stehen. Im allgemeinen leben die größeren Tiere bedeutend länger als die kleineren (27 Tage gegen 11).

Diese Tatsachen zeigen sehr deutlich an, daß auch bei den Eidechsen der Umsatz der größeren Tiere pro Kilo Gewicht immer kleiner ist, als bei kleineren.

Tabelle No. 4.

No. der Gruppe	No. der Tiere	Mittel-Gewicht	Mittlere Lebens-dauer	Mittlerer täglicher Gewichts-verlust %
I	1	1,7	11	2,67
II	2, 3, 4	4,53	13	2,37
III	5	5,00	15	2,94
IV	6	8,60	34	1,54
V	7, 8, 9	12,55	17	1,64
VI	10, 11	16,10	23	1,10
VII	12, 13	17,95	27	0,93

Bei der chemischen Untersuchung der getrockneten und gepulverten Tiere habe ich so weit wie möglich die Menge verschiedener Extrakte (Aether-, Alkohol-, Wasserextrakte) bestimmt und die Menge der Knochen. Den Rest kann man als Eiweißkörper bezeichnen. Bei der Aschenbestimmung habe ich immer die wasserlöslichen und wasserunlöslichen Salze bestimmt. Die Details der Untersuchung sind auch aus den analytischen Belegen, sowie aus meinen vorigen Mitteilungen ersichtlich. Hier sei vielleicht erwähnt, daß der Rest der Substanz nach der Aether-, Alkohol- und Wasserextraktion sehr leicht in Knochen und gelöste Teile durch Erhitzen mit 5% Natronlauge getrennt werden kann. Das unlösliche Gerüst, wie die nähere Untersuchung zeigt, stellt immer die reinen Knochen (nebst organischen Anteil) dar. In Wasser-, Aether- und Alkoholextrakten habe ich auch Phosphor- und Stickstoffbestimmungen gemacht.

In der Tabelle 5 und 6 sind die hauptsächlichen Resultate zusammengestellt.

Tabelle No. 5.

	Normaltiere		Karenztiere	
	Trocken-substanz %	Frische Substanz %	Trocken-substanz %	Frische Substanz %
Wasser	—	70,81	—	65,03
Trockensubstanz	100,00	29,19	100,00	34,97
Gesamtasche	12,67	3,70	13,00	34,65
Wasserunlösliche Asche	11,04	3,22	11,82	4,13
Wasserlösliche Asche	1,63	0,48	1,18	0,52
Organische Substanz	87.33	25.49	87,00	0,32
Aetherextrakt	16,84	4,93	14,48	5,06
Alkoholextrakt	0,39	0,11	1,31	0,46
Wasserextrakt	9,77	2,85	12,53	4,38
Kohlehydrate (als Glukose berechnet)	0,76	0,23	0,02	0,007
Eiweißkörper	50,26	14,66	49,92	17,02
Knochen	9,31	2,71	9,74	3,40

Tabelle No. 6.

	10 Stück Normaltiere enthalten g	10 Stück Karenztiere enthalten g	Absoluter Gewichtsverlust	Gewichtsverlust in % der urprünglichen Menge
Gesamtgewicht	102,59	72,91	29,68	28,94
Trockensubstanz	29,95	25,50	0,45	15,03
Wasser	72,64	47,41	25,33	34,73
Gesamtasche	3,70	3,31	0,32	10,54
Wasserunlösliche Asche	3,22	3,01	0,21	6,67
Wasserlösliche Asche	0,48	0,30	0,18	37,50
Organische Substanz	26,16	22,17	3,99	15,25
Aetherextrakt	5,06	3,69	1,37	27,08
Alkoholextrakt	0,12	0,33	+ 0,21	+ 175,0
Wasserextrakt	2,93	3,19	+ 0,26	+ 8,87
Kohlehydrate	0,23	0,006	0,224	97,40
Eiweißkörper	15,03	11,48	3,55	23,63
Knochen	2,79	2,48	0,31	11,09

Bei der absoluten Karenz erleiden die Tiere einige bedeutende Veränderungen in der chemischen Zusammensetzung. Die Leiber werden wasserärmer (65,03%—70,81%), salzreicher, obgleich man einen großen Verlust an Salzen bemerkt. Merkwürdigerweise bleibt eine Menge von Fett unverbraucht. Es wäre möglich daran zu denken, daß die großen Wasserverluste den Tod durch Austrocknen früher hervorrufen, als die Tiere ihre Körpervorräte verbrauchen.

Die Tabelle No. 6 zeigt die absoluten Verluste verschiedener Substanzen pro 10 Stück Tiere. Die Hauptverluste beziehen sich vorwiegend auf Kohlehydrate (97,4 %), wasserlösliche Salze (64,59 %) und Wasser (34,73 %).

Die mittleren Zahlen der Tabelle No. 6 gestatten uns, die in den Kontrolltieren vorhandene Energie und die bei der Karenz verbrauchte Energie annähernd zu berechnen. Ich nehme dafür folgende Kalorienäquivalente (1 g Fett = 9,46 Kal., 1 g Kohlehydrate = 4,18 Kal., 1 g Eiweißkörper = 4,32 Kal., 1 g Extraktivstoffe = 3,154 Kal.).

Somit wird die gesamte Energie von 10 Kontrolltieren aus (0,23 g Kohlehydrate, 5,06 g Fette, 15,03 g Eiweißkörper (außer Knochen) und 3,05 g Extraktivstoffe) 123,4783 Kal. bestehen.

$$
\begin{aligned}
4{,}18 \times 0{,}23 &= 1{,}0614 \text{ Kal} \\
9{,}46 \times 5{,}06 &= 47{,}8676 \text{ Kal.} \\
4{,}32 \times 15{,}03 &= 64{,}9296 \text{ Kal.} \\
3{,}154 \times 3{,}05 &= 9{,}6197 \text{ Kal.} \\
\hline
\text{Summa} \quad & 123{,}4783 \text{ Kal.}
\end{aligned}
$$

Bei absoluter Karenz werden davon 1,37 g Fett, 0,22 g Kohlehydrate, 3,40 g Eiweißkörper verbraucht und 0,47 g Extraktivstoffe gebildet.

Die verbrauchte Energie kann also folgendermaßen berechnet werden:

$$\begin{array}{r} 9{,}46 \times 1{,}37 = 12{,}9602 \text{ Kal.} \\ 4{,}32 \times 3{,}40 = 14{,}6880 \text{ Kal.} \\ 4{,}18 \times 0{,}22 = 0{,}9196 \text{ Kal.} \\ \hline \text{Summa } 28{,}5678 \text{ Kal.} \\ -\ 3{,}154 \text{ Kal} \times 0{,}47 = 1{,}482 \text{ Kal.} \\ \hline \text{Summa } 27{,}0854 \text{ Kal.} \end{array}$$

Aus 123,4783 Kal. werden bei der Karenz 27,0854 Kal. verbraucht oder 21,93 % der gesamten Energie. Diese Zahlen können natürlich auch pro Kilo Gewicht und 24 Stunden berechnet werden. Hiermit wird der Energieverbrauch während der Karenz auf Kilo-Gewicht 264,0159 Kal., auf Kilo und 24 Stunden 13,9 Kal., auf Kilo und 1 Stunde 0,58 Kal.

Um ein besseres Bild über den Verbrauch der phosphorhaltigen Fette und Eiweißköper zu bekommen, habe ich den Stickstoff und Phosphorgehalt verschiedener Extrakte und der Substanz bestimmt. Die gewonnenen Zahlen sind in den folgenden Tabellen zusammengestellt.

Tabelle No. 7.

	Normaltiere			Karenztiere		
	Gehalt der Trocken-substanz %	Gehalt der frischen Substanz %	In % ausge-drückt	Gehalt der Trocken-substanz %	Gehalt der frischen Substanz %	In % ausge-drückt
Gesamtstickstoff	10,40	3,04	100,00	11,33	3.96	100,00
Stickstoff des Aether-Alkoholextraktes	0,78	0,23	7,50	1,89	0,66	16,68
Stickstoff d. Wasserextraktes	1,27	0,37	12,21	1,80	0,62	15,88
Stickstoff der Eiweißkörper	8,35	2,44	80,29	7,64	2,71	67,44

Tabelle No. 8.

	Gesamt-Stickstoff	Stickstoff des Aether-Alkohol-extraktes	Stickstoff des Wasser-extraktes	Stickstoff der Eiweiß-körper
In 10 Stück Normaltiere .	3,04	0,23	0,37	2,44
In 10 Stück Karenztiere .	2,88	0,48	0,46	1,94
Absolute Veränderung . .	— 0,16	+ 0,25	+ 0,09	— 0,50
Veränderung in % ausgedrückt	5,26 %	108,50 %	24,33 %	20,49 %

Wir sehen daraus, daß bei dem Hungern der Gehalt verschiedener Extrakte an Stickstoff sich stark verändert. Der Gesamtstickstoffverlust beträgt bloß 5,26 %, der der Eiweißkörper um 20,49 % (was ziemlich gut mit dem absoluten Eiweißkörperverluste stimmt [23,63 %]).

Tabelle No. 9.

	Normaltiere			Karenztiere		
	Gehalt der Trockensubstanz %	Gehalt der frischen Substanz %	In % ausgedrückt	Gehalt der Trockensubstanz %	Gehalt der frischen Substanz %	In % ausgedrückt
Gesamt-P_2O_5	6,35	1,85	100,00	6,40	2,23	100,00
P_2O_5 des Aether-Alkoholextraktes	0,54	0,16	8,50	0,63	0,22	9,59
P_2O_5 des Wasserextraktes	0,85	0,24	13,23	0,84	0,29	12,88
P_2O_5 der Eiweißkörper .	2,39	0,70	37,80	1,82	0,64	29,06
P_2O_5 der Knochen . . .	2,57	0,75	40,47	3,11	1,08	48,47

Tabelle No. 10.

	Gesamt-P_2O_5	P_2O_5 des Aether-Alkoholextraktes	P_2O_5 des Wasserextraktes	P_2O_5 der Eiweißkörper	P_2O_5 der Knochen
In 10 Stück Normaltieren.	1,89	0,16	0,25	0,71	0,77
In 10 Stück Karenztieren.	1,63	0,16	0,21	0,57	0,79
Absolute Veränderung . .	0,26	—	0,04	0,14	+ 0,02
Veränderung in % . . .	13,76 %	0	16,00 %	19,72 %	+ 2,60 %

Die Veränderungen des Phosphorsäuregehaltes variieren nicht bedeutend. Die Abspaltung des Phosphors vom Eiweiß beträgt 19,72 %. Einige Vorversuche mit Bestimmung der Pentosenmengen in Karenz- und Kontrolltieren scheinen zu zeigen, daß die Pentosen während der Karenz nicht angegriffen werden.

Die Ergebnisse meiner Untersuchung möchte ich in den Hauptzügen nochmals zusammenfassen.

1. Bei absoluter Karenz verbrauchen die Eidechsen 28,94 % ihres ursprünglichen Gewichtes und zirka 21,93 % ihrer gesamten Energie.

2. Die täglichen Gewichtsverluste nehmen während des Hungerns allmählich ab. Die Steigerung der Lufttemperatur kann den Umsatz steigern und somit auch die Gewichtsverluste.

3. Die größeren Tiere leben bei der absoluten Karenz länger als die kleineren.

4. Die Hauptverluste der Eidechsenleibessubstanz beziehen sich in erster Linie auf Kohlenhydrate, Wasser, wasserlösliche Salze und Aetherextrakt (bezw. Fett).

5. Während der absoluten Karenz verbrauchen die Eidechsen pro Kilo Gewicht und 24 Stunden 13,9 Kal., pro Stunde und Kilo 0,58 Kal.

6. Die phosphorhaltigen Eiweißkörper werden mäßig angegriffen (19,92 %), die Pentosen aber scheinen gar nicht verbraucht zu werden.

7. Die Verluste der Eiweißkörper, als Rest berechnet, betragen 23,63 %, aus dem Stickstoff berechnet 20,79 %.

Analytische Belege.

Kontrolltiere.

Trockensubstanz:

50,5 g	14,74 g	29,19 %

Aetherextrakt:

1,2580 g	0,2140 g	17,01 %
1,5170 „	0,2530 „	16,68 %
	Mittel	16,84 %

Aetheralkoholextrakt:

1,0356 g nach Extrakt. bleibt 0,8556 g 82,64 %
1,0910 g „ „ „ 0,9033 g 82,80 %
Mittel 82,72 %
Aetheralkoholextrakt 17,28 %

1,0356 g nach Aetheralkohol- u. Wasserextrakt. 0,7590 g 73,30 %
1,0910 g „ „ „ 0,7920 g 72,60 %
Mittel 72,95 %
Wasserextrakt 9,77 %

Aus 1,0356 g hat man 0,0980 g Knochen bekommen 9,46 %
„ 1,0910 g „ „ 0,1000 g „ „ 9,17 %
Mittel 9,31 %

Kohlehydrate:

1,0090 g gab nach Invertieren nach Allihn 0,0150 g Ca
0,00765 g Glukose 0,76 %
1,0180 g gab nach Invertieren nach Allihn 0,0154 g Ca
0,0785 g Glukose 0,77 %
Mittel 0,765 %

Asche:

0,5112 g ergab 0,0652 g Gesamtasche 12,75 %
0,0565 g wasserunlösliche 11,05 %
0,3220 g „ 0,0505 g Gesamtasche 12,58 %
0,0355 g wasserunlösliche 11,03 %
Gesamtasche Mittel 12,67 %
wasserunlösliche Asche „ 11,04 %

Gesamtstickstoff:

0,2726 g	20 ccm $^1/_{10}$ N-Säure		10,27 %
0,1144 g	8,6 „ „ „		10,52 %
		Mittel	10,40 %

Stickstoff des Alkoholätherextraktes.

1,03560 g	5,6 ccm $^1/_{10}$ N-Säure		0,757 %
1,0910 g	6,2 „ „ „		0,796 %
		Mittel	0,776 %

Stickstoff des Wasserextraktes:

1,03560 g	9,4 ccm $^1/_{10}$ N-Säure		1,270 %
1,0910 g	10,0 „ „ „		1,280 %
		Mittel	1,275 %

Gesamtphosphor:

0,4130 g	0,0410 g $Mg_2P_2O_7$		6,33 % P_2O_5
0,2354 g	0,0235 g $Mg_2P_2O_7$		6,36 % P_2O_5
		Mittel	6,35 % P_2O_5

Phosphor des Alkoholätherextraktes:

1,0356 g	0,0090 g $Mg_2P_2O_7$		0,55 % P_2O_5
1,0910 g	0,0091 g $Mg_2P_2O_7$		0,53 % P_2O_5
		Mittel	0,54 % P_2O_5

Phosphor des Wasserextraktes:

1,0356 g	0,0140 g $Mg_2P_2O_7$		0,86 % P_2O_5
1,0910 g	0,0142 g $Mg_2P_2O_7$		0,84 % P_2O_5
		Mittel	0,85 % P_2O_5

Phosphor der Knochen:

1,0356 g	0,0415 g $Mg_2P_2O_7$		2,55 % P_2O_5
1,0910 g	0,0445 g $Mg_2P_2O_7$		2,60 % P_2O_5
		Mittel	2,575 % P_2O_5

Karenztiere.

Trockensubstanz:

87,30 g 30,53 g 34,97 %

Aetherextrakt:

1,8585 g	0,2686 g	14,45 %
1,9710 g	0,2860 g	14,51 %
	Mittel	14,48 %

Alkoholextrakt:

1,8585 g	0,0238 g	1,28 %
1,9710 g	0,0265 g	1,34 %
	Mittel	1,31 %

Wasserextrakt:

1,8585 g	0,2306 g	12,41 %
1,9710 g	0,2493 g	12,65 %
	Mittel	12,53 %

Knochen:

1,8585 g	0,1846 g	9,93 %
1,9710 g	0,1885 g	9,56 %
	Mittel	9,74 %

Asche:

0,3368 g	0,0442 g	Gesamtasche	13,12 %
	0,0399 g	wasserunlösliche	11,85 %
0,3002 g	0,0387 g	Gesamtasche	12,89 %
	0,0354 g	wasserunlösliche	11,79 %
		Gesamtasche Mittel	13,00 %
		wasserunlösliche „	11,82 %

Kohlehydrate:

2,5600 g gab nach Invertieren 0,0101 g Ca nach Allihn 0,00514 g Glukose 0,02 %

Gesamtstickstoff:

0,1140 g	9,2 ccm	$^1/_{10}$ N-Säure	11,30 %
0,1628 g	13,2	„ „ „	11,35 %
		Mittel	11,33 %

Stickstoff des Alkoholätherextraktes:

1,8585 g	25,49 ccm	$^1/_{10}$ N-Säure	1,92 %
1,9710 g	26,19	„ „ „	1,86 %
		Mittel	1,89 %

Stickstoff des Wasserextraktes.

1,8585 g	12,0 ccm	$^1/_{10}$ N-Säure	0,90 %
1,9710 g	12,8	„ „ „	0,91 %
		Mittel	0,905 %

Gesamtphosphor:

0,3640 g	0,0360 g	$Mg_2 P_2 O_7$	6,30 % $P_2 O_5$
0,3970 g	0,0405 g	$Mg_2 P_2 O_7$	6,50 % $P_2 O_5$
		Mittel	6,40 % $P_2 O_5$

Phosphor des Alkoholätherextraktes:

1,8585 g	0,0185 g	$Mg_2 P_2 O_7$	0,63 % $P_2 O_5$
1,9710 g	0,0190 g	$Mg_2 P_2 O_7$	0,62 % $P_2 O_5$
		Mittel	0,625 % $P_2 O_5$

Phosphor des Wasserextraktes:

1,8585 g	0,0250 g	$Mg_2 P_2 O_8$	0,85 % $P_2 O_5$
1,9710 g	0,0255 g	$Hg_2 P_2 O_7$	0,82 % $P_2 O_5$
		Mittel	0,84 % $P_2 O_5$

Phosphor der Knochen:

1,8585 g	0,0910 g	$Mg_2 P_2 O_7$	3,12 % $P_2 O_5$
1,9710 g	0,0964 g	$Mg_2 P_2 O_7$	3,11 % $P_2 O_5$
		Mittel	3,11 % $P_2 O_5$

XXXVII.

(Aus der inneren Abteilung des städt. Krankenhauses zu Altona.)

Klinische Beobachtungen über Ausscheidung und Assimilation von Fruchtzucker.

Von

F. Umber.

Die raschen Fortschritte der Chemie auf dem Gebiet der Kohlenhydrate haben es mit sich gebracht, daß unser klinisches Interesse heute nicht mehr — wie noch vor unlanger Zeit — allein der Rolle des Traubenzuckers im menschlichen Stoff-Haushalt zugewandt ist, wenn es gilt, physiologische und pathologische Bedingungen des Kohlenhydratumsatzes im Körper zu verfolgen. Freilich ist auch heute noch die Zahl der selteneren Kohlenhydrate, die eine klinische Bedeutung gewonnen haben und deren biologische Kenntnis Salkowski und seine Mitarbeiter bis auf den heutigen Tag unausgesetzt geförder haben, eine relativ kleine gegenüber der großen Zahl von Kohlenhydraten, die uns die Chemie im Pflanzenreich und im synthetischen Experiment bereits zu demonstrieren vermag. Zum Teil liegt das daran, daß neben der Dextrose alle anderen in der menschlichen Pathologie beobachteten Zuckerarten quantitativ weit zurücktreten, zum Teil trägt aber daran gewiß auch der Umstand die Schuld, daß im allgemeinen am Krankenbett anderen Kohlenhydraten als der Dextrose eine genügende Aufmerksamkeit seltener zu Teil wird. Das gilt für die Pentose, für die Glykuronsäure, für die schwerer erkennbaren nicht gärungsfähigen Kohlenhydrate und auch für den Fruchtzucker, die Lävulose, deren Rolle in der Pathologie des Stoffumsatzes noch keineswegs völlig geklärt ist. In der allerjüngsten Zeit hat man gerade ihr mehr Aufmerksamkeit zugewandt, vornehmlich seit Strauß und Sachs[1]) auf die Bedeutung einer alimentären Fruchtzuckerausscheidung als funktionelles Maß von Leberstörungen und Rosin[2]) auf das Vorkommen spontaner Fruchtzuckerausscheidung bei Diabetischen und Nichtdiabetischen hingewiesen haben.

Ich habe nun im Laufe der letzten zwei Jahre bei zahlreichen Kranken, Diabetischen und Nichtdiabetischen, auf das Vorkommen

1) Sachs, Zeitschr. für klin. Medizin Bd. 38. Strauß, Deutsche med. Wochenschr. 1901.

2) Rosin und Laband, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 47.

von Fruchtzucker geachtet und vielfach die Assimilation desselben verfolgt. Die Beobachtungen, die den folgenden kurzen Mitteilungen zu Grunde liegen, stammen zum Teil noch aus meiner Assistentenzeit an der II. medizinischen Klinik der Charité, zum größeren Teil sind sie auf meiner hiesigen Abteilung gesammelt.

Eine Reaktion, von der man annimmt, daß sie uns im Aufsuchen der Lävulose im Harn und den Körperflüssigkeiten als Wegweiser dienen kann, ist die sog. Seliwanoffsche Reaktion. Sie besteht bekanntlich in einer Rotfärbung des Harns beim Kochen mit gleichem Volumen rauchender Salzsäure und etwas Resorzin. Sie ist nach Neuberg[1]) nicht allein für Fruchtzucker charakteristisch, sondern überhaupt für Ketozucker aller Reihen und Ketosäuren. Wir kennen aber im menschlichen Stoffumsatz keine anderen Ketozucker als den Fruchtzucker.

Bei der Prüfung zahlreicher Urine allerverschiedenster Kranker mit der Seliwanoffschen Reaktion fiel mir nun auf, daß dieselbe auffallend häufig positiv ausfiel, d. h. es trat eine intensive Rotfärbung beim Erwärmen des Harns mit Resorzin und Salzsäure auf, die nicht verschwand. Als wir daraufhin systematisch bei 65 Neuaufnahmen der Männerabteilung die Urine bei der Aufnahme auf die Seliwanoffsche Reaktion prüften, zeigte es sich, daß sie nur bei 13 von den 65 Kranken negativ ausfiel, ohne daß das bei bestimmten Erkrankungen etwa ausschließlich zu vermerken gewesen wäre. Auffallend war höchstens, daß sie bei kroupösen Pneumonieen fast nie fehlte, vielmehr hier auffällig intensiv war. Dabei besaß der Urin kein mit gewöhnlichen Zuckerproben nachweisbares Reduktionsvermögen. Indem erschien eine Mitteilung von R. und O. Adler[2]), denen „in einer nicht unbeträchtlichen Zahl von Harnen" ein ähnliches Verhalten aufgefallen war. Sie hatten gleichzeitig die Beobachtung gemacht, daß im frisch entleerten normalen Harn die Rotfärbung beim Kochen mit Resorzin und Salzsäure nicht auftrat, derselbe Harn aber nach längerem Stehen bei Zimmertemperatur bei der gleichen Behandlung eine intensive Rotfärbung ergab. Daraus schlossen sie, daß ein erst bei der Zersetzung des Harns entstehender Körper für das Auftreten der Rotfärbung verantwortlich zu machen sei, und zwar salpetrige Säure. Ich habe mit Rücksicht darauf bei jenen 65 Kranken den frisch gelassenen Urin und denselben Urin nach 24stündigem Stehen bei Zimmertemperatur unter Innehaltung schwach saurer Reaktion auf die Seliwanoffsche Reaktion geprüft, mit dem Ergebnis, daß die Probe nur in 2 Fällen erst nach 24 Stunden positiv ausfiel, wenn sie im frisch gelassenen Urin versagt hatte. In 13 Fällen, in welchem sie von Anfang fehlte, blieb sie auch im stehengelassenen Urin aus. Dreimal war sie nach 24stündigem Stehen des Urins stärker als unmittelbar nach dem Urinlassen, in allen übrigen Fällen zu Anfang gleich intensiv wie nach 24 Stunden. Bei der Auswahl der Kranken, die zum Teil mit allerleichtesten Affektionen, zum Teil mit schweren Leiden behaftet waren,

1) Neuberg, Zeitschr, f. phys. Chem. Bd. 31. Heft 5 u. 6. 1900.
2) Rudolf Adler u. Oskar Adler, Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 41. H. 3.

wurde auf die vorangegangene Nahrung besonders geachtet, um nicht etwa durch alimentäre Lävulosurie irre geführt zu werden. Mit Rücksicht auf Rosins[1]) Bemerkung zu den Adlerschen Beobachtungen, daß die Autoren die von Rosin angegebene Verschärfung der Seliwanoffschen Probe durch spektroskopische Betrachtung des Amylalkoholextraktes sowie Rücksichtnahme auf ein dauerndes Bestehen der Rotfärbung beim Erwärmen außer Acht gelassen hätten, haben wir diesen Momenten besondere Aufmerksamkeit geschenkt. Dabei machten wir die Beobachtung, daß man bei der Anstellung der Rosinschen Modifikation leicht einer Täuschung zum Opfer fallen kann. Wenn man nämlich — unter Anwendung käuflicher, reiner Reagentien — 5 ccm Wasser mit 5 ccm rauchender Salzsäure und etwas Resorzin 1—2 Minuten kocht, dann mit Soda neutralisiert und mit 5 ccm Amylalkohol extrahiert, so tritt bei dieser blinden Reaktion eine schöne Gelbrot- bis Blaurotfärbung des Amylalkohols ein bei starker grünlicher Fluoreszenz, und bei spektroskopischer Betrachtung gewahrt man einen intensiven Absorptionstreifen im Grün, der nach links bis zum Rot reicht und scharf begrenzt ist, nach rechts etwas undeutlicher begrenzt ist. Er rührt von Zersetzungsprodukten des Resorzins durch das Kochen mit der starken Salzsäure her. Nach ganz kurzem Kochen der Resorzinlösung mit Salzsäure tritt diese Erscheinung nicht auf. Diese Tatsache dürfte jedenfalls den praktischen Wert der Rosinschen Modifikation der Seliwanoffschen Probe stark beeinträchtigen. Bei Anstellung der Rosinschen Modifikation muß man also darauf bedacht sein, die lävulosehaltige Flüssigkeit nur kurz mit Resorzin und Salzsäure zu kochen, wobei man dann freilich die auftretende Rotfärbung noch nicht ohne weiteres auf Anwesenheit von Lävulose beziehen darf.

Auch unter Berücksichtigung aller dieser Kautelen beobachtet man zweifellos häufig genug ein positives Resultat beim Anstellen der Seliwanoff'schen Reaktion im frischgelassenen Harn gesunder und kranker Menschen, ohne daß dabei die Gegenwart einer reduzierenden resp. vergärenden oder optisch aktiven Substanz auf die gewöhnliche Weise nachweisbar wäre. Es scheint mir nicht unmöglich, daß es sich hierbei doch um ganz minimale physiologische Spuren von Lävulose handelt, deren einwandsfreier Nachweis sich aber wohl nur durch Einengen großer Mengen Urins im Vakuum und Identifizierung der Lävulose als Fruktose-Methylphenylosazon nach Neuberg[2]) erbringen ließe. Dazu fehlten mir indes hier vorläufig noch die technischen Hilfsmittel, und es bleibt das demnächstigen weiteren Untersuchungen überlassen. Diese Vorstellung von der Möglichkeit einer physiologischen Fruktosurie hat insofern wenigstens nichts Unwahrscheinliches, als ja aus der physiologischen Dextrose schwach alkalischer Gewebe und Gewebsflüssigkeiten bei Körpertemperatur schon durch molekuläre Umlagerung Lävulose entstehen kann nach der bekannten Entdeckung von Lobry de Bruyn und Alberda van Eckenstein. Die Untersuchungen von C. Neuberg und Strauß[3]), die im mensch-

1) H. Rosin, Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. 51. Heft 6.
2) Neuberg. Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 35. 1902. S. 959.
3) C. Neuberg und H. Strauß, Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 36. 1902.

lichen Blutserum und andern menschlichen Gewebsflüssigkeiten Lävulose nicht stets, aber häufig einwandfrei nachgewiesen haben, einerlei, ob vorher Lävulose dargereicht worden war oder nicht, sowie Beobachtungen von Strauß, Lepine, W. Schlesinger lassen sich auch in diesem Sinne deuten.

Strauß[1]) hat vor einiger Zeit Beobachtungen gemacht, denen zufolge eine mangelhafte Assimilation von Fruchtzucker direkt als Ausdruck einer Funktionsstörung der Leber betrachtet werden mußte. Von 29 Leberkranken zeigten 26, von 58 Nichtleberkranken dagegen nur 6 alimentäre Lävulosurie nach Zufuhr von 100 g Lävulose nüchtern. Auch entleberte Frösche (Sachs[2]) hatten eine wesentliche Herabsetzung der Toleranz gegenüber der Lävulose erkennen lassen. Von verschiedenen Seiten ist diese alimentäre Fruktosurie der Leberkranken nachgeprüft worden, wie das in einer kürzlich erschienenen Mitteilung von Chajes[3]) aus der Senatorschen Klinik übersichtlich zusammengestellt worden ist. Dieselbe erweist aufs neue, daß die zu Anfang von Strauß aufgestellte Behauptung, „daß wir in der Lävulose ein Mittel besitzen, um eine bestimmte Funktion der Leber in einer besseren Weise zu prüfen“ auch heute noch zu Recht besteht. Auch wir haben auf der hiesigen Abteilung diese Tatsache durchaus bestätigt gefunden. Wir haben sogar mehrfach Gelegenheit gehabt, zu beobachten, daß im Verlaufe von Erkrankungen, bei denen die Leber beteiligt war, die Assimilation des Fruchtzuckers sich wesentlich hob resp. eine vollständige wurde mit fortschreitender Besserung. Ich ließ hierbei den Fruchtzucker nicht nüchtern nehmen, sondern wie wir das auch bei der Prüfung der Dextroseassimilation nach Naunynscher Vorschrift zu tun gewohnt sind, 2 Stunden nach dem ersten Frühstück 100 g in schwarzem Tee. Die Belästigung des Magendarmkanals durch die Lävulose ist dabei nach unsern Erfahrungen eine geringere. Von den stündlich gelassenen Urinportionen wurden diejenigen vereinigt, die eine deutliche Seliwanoffsche Reaktion zeigen, und der ausgeschiedene Fruchtzucker durch Polarisation und quantitative Gärung bestimmt. Der Berechnung der ausgeschiedenen Gesamtmenge sind die Gärungswerte (Lohnstein) zu Grunde gelegt.

Ein Kranker mit kalkulärem Choledochusverschluß schied z. B. auf der Höhe des Ikterus von 100 g verabreichtem Fruchtzucker 35 g im Laufe der nächsten 3 Stunden aus, nach Verschwinden seines wochenlangen schweren Ikterus nur noch 0,4 g bei erneuter Assimilationsprobe.

Ein Kranker mit unvollständigem kalkulärem Choledochusverschluß schied von 100 g Fruchtzucker 1,2 g wieder aus und assimilierte nach Ablauf seiner Erkrankung wieder vollständig.

Ein Kranker mit katarrhalischem Ikterus schied auf der Höhe seines Ikterus von 100 g Fruchtzucker wieder 3,5 g aus.

Aehnlich verhielt es sich mit dem Assimilationsvermögen bei Cholelithiasiskranken während und nach der Erkrankung:

---

1) Strauß, Deutsche med. Wochenschr. Nr. 44, 45. 1901.
2) Sachs, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 38. 1899.
3) Chajes, Deutsche med. Wochenschr. 1904. No. 19.

Eine Kranke mit mäßig heftigen Anfällen schied zur Zeit der Erkrankung 3,6 g aus, nachher assimilierte sie vollständig, ebenso ein Kranker, der während der Anfälle 6,6 g ausschied. Eine gravide Cholelithiasiskranke, die in der Erkrankung 1,48 g wieder ausschied und eine weitere leichte Cholelithiasiskranke, die 0,9 g Fruchtzucker bei der Assimilationsprobe wieder in den Urin entließ, assimilierten nach der Heilung vollständig. Eine Kranke, die bei heftigen Anfällen und empfindlicher, vergrößerter Leber (trotz Auftreten von Erbrechen eine Stunde nach der Lävulosedarreichung) 9,0 g Lävulose ausschied, hatte auch nach erreichter Latenz eine völlige Assimilation nicht erreicht, indem sie noch 3,6 g Lävulose in den Urin entließ. (Auch diesmal wieder Erbrechen $1^1/_2$ Stunde nach der Darreichung.)

Eine nichtikterische Kranke mit chronischen mäßigen Cholelithiasis-Beschwerden assimilierte auch während derselben vollständig. Die Operation ergab eine obliterierte mit kleinen Cholestearinsteinchen angefüllte Gallenblase, einen erweiterten, gleichfalls mit kleinen Konkrementen angefüllten ductus cysticus und freien Gallenabfluß aus der intakten Leber.

Ist die Leber Sitz von Tumoren, so leidet gleichfalls je nach deren Sitz und Ausdehnung ihre fruchtzuckerassimilierende Funktion Not, wie wir bei drei derartigen Fällen beobachteten. Die schwerste Schädigung der Assimilation beobachteten wir bei einem Kranken mit hypertrophischer Cirrhose, die mit Peritonealtuberkulose vergesellschaftet war und zur Obduktion kam: von 100 g dargereichter Lävulose wurden 90 g wieder ausgeschieden!

Pneumoniker, bei denen wie erwähnt, die Seliwanoffsche Reaktion mit einer Ausnahme stets positiv ausfiel, assimilierten die Lävulose offenbar schlechter wie der Gesunde: Ausscheidungen von Lävulose bis zu mehreren Gramm haben wir dabei mehrfach beobachtet.

Zwei ganz schwere Chlorosen, sowie eine vorgeschrittene Schrumpfniere, bei welchen wir Assimilationsversuche mit Fruchtzucker anstellten, assimilierten vollständig, ebenso gesunde.

Wir sind daher der Meinung, daß man in der Lävuloseprobe bis zu einem gewissen Grade einen guten Maßstab für die Beurteilung des Grades gestörter Leberfunktion in der Hand hat. Deshalb kommt die alimentäre Lävulosurie dort am deutlichsten zum Ausdruck, wo entweder das Leberparenchym anatomisch entartet ist, oder aber wo es durch hochgradige Gallenstauung (Choledochus-Verschluß) erheblich beeinträchtigt ist; es genügen indeß offenbar schon Störungen in der Polarisation der Leberzellen, wie wir sie in gewissen Formen des akathektischen Ikterus, so bei schweren Infekten annehmen dürfen, um die lävuloseassimilierende Funktion merklich zu stören. Nach beseitigter Störung erlangt die Leberzelle ihre frühere Assimilationskraft wieder.

Rosin und Laband[1]) haben zum ersten Mal auf das häufige Vorkommen von Lävuloseausscheidung beim Diabetiker hingewiesen und

1) Rosin u. Laband, Zeitschr. f. klin. Med.

den Nachweis erbracht, „daß Lävulose in einem großen Teil der Fälle von Diabetes mellitus in beträchtlicher Menge zur Ausscheidung kommt", und daß sich in solchen Fällen auch im Blutserum des Diabetikers Fruchtzucker vorfindet. Auch Leo Schwarz[1]) hat bei 19 Fällen von Diabetes in 6 Fällen Lävulose neben Glykose im Harn nachweisen können. Schlesinger[2]) bemerkt andererseits, daß er bei 15 Diabetikern, mit noch bedeutender Zuckerausscheidung (2—3 %), denen allerdings aus therapeutischen Gründen die Kohlenhydrate und auch die Eiweißzufuhr mehr oder weniger beschränkt war, mit der Seliwanoffschen Reaktion stets ein negatives Resultat erhalten hat. Ich selbst habe nur selten, und zwar höchstens bei den allerleichtesten Formen des Altersdiabetes mit ganz geringen täglichen Zuckermengen im Urin beobachtet, daß Fruchtzucker bei wochenlang sorgfältig durchgeführten täglichen Beobachtungen dauernd vermißt worden wäre. Auch in solchen Fällen gelingt es meist ab und zu einmal geringe Fruchtzuckerausscheidungen im Harn neben dem Traubenzucker nachzuweisen.

Lehrreich scheint mir in dieser Beziehung ein Fall von leichtem Altersdiabetes, welcher bei geeigneter Diät zuckerfrei blieb, abgesehen von ganz geringen zeitweiligen Zuckerausscheidungen. Es war eine Frau, die vom 10. Dezember 1902 bis 4. März 1903 auf meiner Charitéabteilung lag und bei der tägliche Bestimmungen durch Polarisation vor und nach der Vergärung, quantitative Vergärung nach Lohnstein, Seliwanoffsche Reaktion etc. ausgeführt wurden. Während des ganzen Vierteljahres gelang der Nachweis von Lävulose nur ein einziges Mal. (Differenz der Summe der Polarisationswerte vor und nach der Vergärung einerseits und quantitativer Vergärung andererseits = 0,2 % bei 980 Urinmenge, Seliwanoffsche Reaktion positiv). An diesem Tage lag ein Diätfehler vor, indem die Kranke außer ihrer gewöhnlichen regelmäßigen kohlehydratarmen, quantitativen Diät, ein Stück Pfefferkuchen verzehrt hatte. Bei schwereren Diabetikern findet man — tägliche genaue Beobachtungen vorausgesetzt — nach meinen Erfahrungen stets zeitweilig Lävulose im Harn und bei den schwersten Formen von Diabetes, die mit schwerer Acidosis einhergehen, wird sogar meist Lävulose ausgeschieden, vorzugsweise dann, wenn der Kranke hinsichtlich seiner Kohlehydratzufuhr planlos lebt. Beschränkt man die Kohlehydratzufuhr, so verschwindet nicht selten mit sinkender Glykosurie auch die Fruchtzuckerausscheidung.

Bei einer jungen Frau mit schwerem Diabetes und schwerster Acidosis, die 7 Wochen lang auf meiner Charitéabteilung unter genauer Beobachtung stand, habe ich an keinem einzigen Tag die Lävulose im Urin vermißt, indes war die quantitative Ausscheidung derselben ziemlich regellos. In diesem Fall habe ich auch die Lävulose durch die Darstellung des Frukton-Methylphenylosazons nach Neuberg[3]) vom charakteristischen Schmelzpunkt (158°) und charakteristischem opti-

1) Leo Schwarz, Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 76. 1903.
2) W. Schlesinger. Arch. f. experim. Path. u. Pharmak. Bd. 50. 1903.
3) Neuberg l. c.

schen Verhalten [0,2 Substanz in 10 ccm Pyridinalkohol gelöst, zeigten eine Rechtsdrehung von 1°4'] als solche identifiziert.

Bei einem andern Fall von schwerstem kindlichen Diabetes fehlte während einer ganz genauen Beobachtungszeit von 28 Tagen die Lävuloseausscheidung nur an einem einzigen Tage.

Was nun die Assimilationsfähigkeit der Diabetiker dem Fruchtzucker gegenüber anlangt, so hat bereits Naunyn [1]) unter allen Tatsachen, welche die diabetische Stoffwechselstörung betreffen, gerade diejenige als „eine der sichersten und fundamentalsten" bezeichnet, daß beim Diabetischen der Verbrauch der Glykose in viel höherem Maß gestört ist, wie bei der Lävulose. Es ist eine schwer zu erklärende Tatsache, daß ein Organismus, welcher infolge seiner diabetischen Stoffwechselstörung nicht mehr in der Lage ist, aus Traubenzucker ein Glykogen in Leber und Muskeln aufzuspeichern, wohl imstande ist, nach Fruchtzuckerzufuhr Glykogen daselbst anzusammeln, und zwar ein Glykogen, welches nach dem Stand unserer heutigen Kenntnisse zu urteilen, mit dem aus dem Traubenzucker stammenden völlig identisch ist. Und zwar geht dabei, wie schon Minkowski [2]) experimentell festgestellt hat, eine Umwandlung der Lävulose in Dextrose der Glykogenbildung nicht voraus, sondern wahrscheinlich wird aus der Lävulose Glykogen gebildet und dieser alsdann in Traubenzucker verwandelt. Külz [3]) hielt seinerzeit, als er vor 30 Jahren die merkwürdige Beobachtung von der Assimilierbarkeit des Fruchtzuckers für Diabetische gemacht hatte, die linksdrehenden Kohlenhydrate nicht nur für eine ganz unschädliche, sondern sogar für eine empfehlenswerte Nahrung für Zuckerkranke. Anderslautende Untersuchungen von Worm-Müller [4]) waren deshalb nicht beweisend, weil er vom Rohrzucker und Invertzucker ausgegangen war und also gleichzeitig Traubenzucker mit zugeführt und so natürlich die Glykosurie dadurch gesteigert hatte. Schon die erwähnten Untersuchungen Minkowski's an seinem pankreasdiabetischen Tieren hatten ergeben, daß die linksdrehenden Kohlenhydrate zum großen Teil im Organismus verwertet, zum Teil aber in Traubenzucker umgewandelt und als solcher im Harn ausgeschieden werden, und daß bei Verabfolgung von viel Lävulose ein Teil derselben infolge der Ueberschwemmung des Organismus unverändert in den Harn übergehen kann.

Socin [5]), der über diese Punkte an einer Reihe von Diabetikern der Naunynschen Klinik Erfahrungen gesammelt hat, hat denn auch scharf betont, daß zwischen Traubenzucker und Lävulose resp. deren Polysaccharid, dem Inulin, hinsichtlich ihrer Schädlichkeit für den Diabetiker nur quantitative Unterschiede bestehen: Bei tagelanger Verabreichung solcher linksdrehender Kohlenhydrate machte sich ein deutliches Sinken der zuckerzerstörenden Funktion (Naunyn) im diabe-

1) Naunyn, Der Diabetes mellitus. Wien 1898.

2) Minkowski, Untersuchungen über den Diabetes mellitus nach Exstirpation des Pankreas. Leipzig 1893.

3) Külz, Beitr. z. Path. u. Ther. d. Diabetes mellitus. Marburg 1874.

4) Worm-Müller, Pflüger's Arch. 1885.

5) Socin, Dissertation. Straßburg 1894.

tischen Organismus durch Ansteigen der Dextrosurie bemerklich. Auch Brunotte [1]), Bohland [2]), Haykraft [3]), Palma [4]) haben eine glykosuriesteigernde Wirkung des Fruchtzuckers im diabetischen Organismus beobachtet. Ja, Leo Schwarz [5]) hat sogar gesehen, daß ein Diabetiker 20 g Lävulose schlechter verbrannte als 20 g Traubenzucker! Indessen gehört derartiges sicher zu den seltnen Ausnahmen. Diabetiker assimilieren auch nach meinen vielfältigen Erfahrungen die Lävulose besser als die Dextrose. Besonders gut verwerteten sie das Polysaccharid der Lävulose, das Inulin. Schon Minkowski [6]) hat ja bei seinen pankreasdiabetischen Tieren die Beobachtung gemacht, daß sie nach Inulindarreichung niemals Lävulose, sondern höchstens Dextrose in vermehrtem Maße ausschieden. Besonders deutlich tritt das Assimilationsvermögen des diabetischen Organismus gegenüber dem Inulin in einem meiner Versuche hervor, den ich bei einer Charitékranken mit leichtemdiabetes anstellte. Die Kranke schied bei ihrem Eintritt in die Charité bei einer Zufuhr von 140 g Kohlehydraten in der Nahrung 9,24 g Traubenzucker im 24stündigen Urin aus. Nach 5 Tagen war sie entzuckert, um es, mit Ausnahme von wenigen Tagen, auch während der Dauer ihres Aufenthaltes auf der Klinik zu bleiben. Am 12. Tag erhielt sie des Morgens um 7 Uhr nüchtern 100 g Inulin. Darauf schied sie bis 6 Uhr abends in 1099 ccm Urin 0,82 g Traubenzucker aus, von da ab war sie wieder völlig zuckerfrei. 10 Tage später schied sie beim selben Versuch überhaupt keine reduzierende Substanz aus. 73 Tage später, während deren sie bei einer Beschränkung der Nahrungskohlenhydrate auf 40 g pro die andauernd zuckerfrei geblieben war, eliminierte sie bei einem alimentären Glykosurieversuch (100 g Traubenzucker 2 Stunden nach dem ersten Frühstück verabreicht) 1,39 g Dextrose.

Führt man einem schweren Diabetiker Lävulose zu, so scheidet er einen Teil davon wieder aus und zwar ausschließlich oder doch vorwiegend als Dextrose. So z. B. ein Diabetiker meiner hiesigen Abteilung, der mit starker Glykosurie als schwerer Diabetes aufgenommen war: Bei seiner freigewählten Kost, die 188 g Kohlehydrat enthielt, schied 256 g Traubenzucker im 24stündigen Urin wieder aus, dabei geringe Mengen von β-Oxybuttersäure und Acetessigsäure. Bei Beschränkung der Kohlehydratzufuhr verschwand die Acidosis völlig und es stieg seine Toleranz, sodaß er vom 21. Tag an einen beständig ansteigenden Bruchteil seines Nahrungskohlehydrats assimiliert. So wurde er vom 13. Tage an auf 122 g Kohlehydratzufuhr gehalten und schied davon am 21. Tag nur noch 115 g als Dextrose wieder aus, am 22. Tag 91,8 g. Am 23. Tag erhielt er bei sonst gleicher Kohlehydratzufuhr 100 g Lävulose 2 Stunden nachdem ersten Frühstück und schied 140 g Zucker aus, davon

1) Brunotte, Dissertation. Freiburg. L. Limpert, Fürth i. B. 1893.
2) Bohland, Therap. Monatshefte. 1894.
3) Haykraft, Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. XIX.
4) Palma, Prager Zeitschr. f. Heilk. Bd. XV.
5) Leo Schwarz, l. c.
6) Minkowski, l. c.

3,9 g als Fruchtzucker. Am 24. Tag standen den 122 Nahrungskohlenhydraten noch 96 g Dextrose im Harn gegenüber und am 25. Tag nur noch 90 g. Dann stieg die Toleranz ganz gleichmäßig dauernd an. (Der Kranke befand sich andauernd im Isolierzimmer unter Klausur.)

Ein anderer schwerer Diabetiker (Charité) dagegen, der nach längerem Aufenthalt auf der Klinik bei 70 g Kohlenhydratzufuhr in der Nahrung 259,5 g Dextrose im 24 stündigen Harn ausschied bei positiver Gerhardtscher Eisenchloridreaktion, ohne Linksdrehung nach Vergärung und ohne Lävulose im Harn, eliminierte am folgenden Tag nach Zufuhr von 100 g Lävulose nüchtern 267,24 g Dextrose, indes keine Lävulose (Seliwanoff negativ, Polarisationswert vor der Vergärung gleich dem Wert durch quantitative Vergärung nach Lohnstein, bei Abwesenheit linksdrehender Substanzen nach der Vergärung). Am darauffolgenden Tag, wo abgesehen von einer Milchzulage von 1 l (= 42 g Kohlenhydrate) gleiche Nahrung wie an den Vortagen ohne Lävulose verabreicht wurde, stieg die Zuckerausscheidung in toto auf 377,55 g und davon waren 25,17 g Lävulose. Also eine beträchtliche Steigerung der Glykosurie an dem der Lävulosedarreichung folgenden Tage bei gleichzeitiger Lävuloseausscheidung! Ob diese letztere in diesem Fall als verspätete alimentäre Lävulosurie oder nicht vielmehr als Begleiterscheinung der erheblich gesteigerten Zuckerausscheidung an sich aufzufassen ist, ist freilich schwer zu sagen. Letzteres scheint mir deshalb wahrscheinlicher, weil derselbe Kranke auch vor der Lävulosedarreichung gelegentlich abnorm gesteigerter Glykosurie spontan Lävulose eliminierte. — Am nun folgenden Tag schied der Kranke bei gleicher Kost wie vordem 259,14 g Dextrose ohne Lävulose aus, am nächsten Tag 252,9 g. Nun folgte eine Inulinzufuhr von 100 g morgens nüchtern: die Zuckerausscheidung betrug darnach 329,97 g ohne Lävulosurie, am darauffolgenden Tag 298,38 g, gleichfalls ohne Lävulosurie. Das Polysaccharid der Lävulose wurde also, wie gewöhnlich, zum Teil wieder eliminiert, aber lediglich als Dextrose. Auch schwerste Fälle von Diabetes, die mit spontaner Lävulosurie einhergehen, erfahren durch Inulinzufuhr eine gewisse Steigerung ihrer Dextrosurie, aber keine Vermehrung der Lävuloseausscheidung. Bei einer jugendlichen schwersten, unter andauernder genausten Beobachtung stehender Diabetika habe ich einmal sogar 200 g Inulin nüchtern verabreicht, ohne überhaupt eine Steigerung weder der Dextrosurie, noch der bereits bestehenden Lävulosurie dadurch hervorzurufen.

Dieses eigenartige Verhalten der Diabetiker gegenüber dem Fruchtzucker ist die Folge der schon erwähnten, von Minkowski experimentell erwiesenen Tatsache, daß der diabetische Organismus zwar nicht mehr wie der normale imstande ist, aus Dextrose Glykogen zu bilden, wohl aber aus Lävulose, und zwar ein Glykogen, welches sich bisher von dem aus Dextrose entstandenen auf keine Weise unterscheiden läßt. Aus diesem Glykogen entsteht dann sekundär wieder Blutdextrose. Naunyn bezeichnet als eine der wichtigsten von den sicheren Tatsachen, welche für die Theorie des Diabetes Be-

deutung haben, die diabetische Dyszooamylie, d. i. die Störung der dem Normalen eigenen Fähigkeit, die Dextrose in Form des Glykogens (Zooamylum) festzuhalten. Die Zelle im Organismus des Diabetikers hat also nicht mehr die Fähigkeit, die Dextrose zu verankern. Schon Emil Fischer[1]) hat den Gedanken ausgesprochen, daß beim Stoffwechsel im lebenden Organismus ähnliche Gesetze obwalten, wie wir sie in Aktion treten sehen bei der Berührung der Hefezellen mit Zucker, dessen Angreifbarkeit für die Hefezelle vom geometrischen Bau seines Moleküls in ganz bestimmter Abhängigkeit steht.

Wenn wir der fruchtbaren Ehrlichschen Vorstellung über die Assimilation der Nährstoffe folgen, so dürfen wir im Protoplasma der Organzelle bindende Gruppen, Receptoren, annehmen, die mit ihren haptaphoren Gruppen auf ganz bestimmte haptaphore Gruppen der zu assimilierenden Nährstoffe passen, und sich damit vereinigen zu festen Verbindungen. Wenn wir als Substrat dieser haptaphoren Gruppen eine bestimmte Konfiguration im geometrischen Bau der Moleküle in den Nährstoffen betrachten, so berühren sich die Vorstellungen von Emil Fischer und Paul Ehrlich. Es ist sehr verlockend, meine ich, in diesen Vorstellungen über die Assimilation eine Erklärung zu suchen für die Dyszooamylie des Diabetikers gegenüber der Dextrose, bei erhaltener Zooamylie gegenüber der Lävulose. Die bindenden Gruppen, die Rezeptoren des lebendigen Protoplasmas der Gewebe, vor allem der Leber und der Muskeln müssen andere sein für die Dextrose, andere für die geometrisch davon verschiedene Lävulose. Die Rezeptoren für das eine Kohlenhydrat können insuffizient sein, diejenigen für das andere hingegen normal, und also Dyszooamylie für Dextrose neben einer Zooamylie für Lävulose nebeneinander am selben Protoplasmamolekül möglich sein, wie wir das eben bei unseren Diabetikern klinisch beobachten. Ein derartiger Versuch, die Seitenkettentheorie zur Erklärung dieser eigenartigen Assimilationsvorgänge der verschiedenen Kohlenhydrate beim Diabetiker heranzuziehen, bedarf indes erst weiterer Stützen, deren Beibringung vor allem wohl mit der Schwierigkeit zu kämpfen hätte, daß der Nachweis etwa experimentell zu gewinnender abgestoßener Rezeptoren für Kohlenhydrate resp. verschiedene Kohlenhydrate hierbei nicht in so sinnenfälliger Weise möglich ist, wie bei den Haptinen für die Eiweißkörper, die sich so leicht an ihrer präzipitierenden Eigenschaft erkennen lassen! Indes scheint mir der Erklärungsversuch immerhin erlaubt, und vielleicht sogar nicht ganz unfruchtbar!

---

1) Emil Fischer, Die Chemie der Kohlehydrate und ihre Bedeutung für die Physiologie. Berlin, A. Hirschwald. 1894.

XXXVIII.

Ueber das Vorkommen von gelösten Substanzen in den Fäces bei gesteigerter Darmperistaltik.

Von

Hans Ury,

Berlin-Charlottenburg.

Für den festen Kot gesunder Personen bei gemischter Ernährung (Durchschnittskost) lassen sich Normalwerte feststellen sowohl bezüglich des Gehaltes an Stickstoff als auch bezüglich des Gehaltes an Fett- und Stärkesubstanzen, die innerhalb physiologischer Grenzen schwanken werden; wesentlich genauere Werte lassen sich gewinnen, wenn man nach dem Vorschlag von Adolf Schmidt eine genau dosierte Probekost darreicht.

Während nun der menschliche Kot bei gemischter Ernährung stets Reste ungelöster Nahrung enthält, während wir bei der Untersuchung stets gewisse Mengen von Muskelbruchstücken, von in Zellulosehüllen befindlichen Stärkesubstanzen, von Neutralfett, Fettsäuren und Seifen antreffen, gelingt es nicht, in den normalen Fäces erwachsener Personen gelöste Nahrungsreste oder Verdauungsprodukte nachzuweisen: so ist es nicht möglich, beim Erwachsenen in den normalen, festen Fäces Zucker nachzuweisen, selbst nicht nach Darreichung größerer Mengen von Milch (Magnus Levy, Uffelmann, Praußnitz). Desgleichen wissen wir, an erster Stelle durch die Untersuchungen von v. Hößlin[1]), daß die Fäces bei gemischter Nahrung zwar einen gewissen Gehalt an Nukleïnsubstanzen besitzen, jedoch frei von gelöstem Albumin sind. Diese Tatsachen sind durch Untersuchungen von Albu[2]), mir[3]) und anderen bestätigt worden: sie dürfen zur Zeit als feststehend gelten trotz der Angaben von O. Simon[4]) bezüglich des Vorkommens geringer Albuminmengen in den Fäces bei gemischter Kost; die Angaben Simons sind nicht zutreffend und auf eine nicht fehlerfreie Methodik zurückzuführen, wie von mir an anderer Stelle bereits dargelegt worden ist. Daß der

---

1) v. Hößlin, Virchow-Archiv, 89. Jahrg. 1882.
2) Albu, Zeitschr. f. klin. Med. 52. Band. Heft 1 u. 2.
3) Ury, Archiv f. Verd.-Krankh. Bd. IX. 1903.
4) O. Simon, Arch. f. Verd.-Krankh. Bd. X. 1904.

durch Essigsäure aus dem wässerigen Extrakt der normalen, festen Fäces fällbare Körper im wesentlichen den Nukleïnsubstanzen angehört und nicht etwa Globulin oder Mucin ist, ist durch Untersuchungen von Micko), P. Gatzky[1]) und mir, welche den Phosphorgehalt der Substanz bestimmt haben und vergeblich sich bemüht haben, aus dieser Substanz durch Sieden mit verdünnter HCl einen Kupferoxyd reduzierenden Körper abzuspalten, festgestellt: Micko und mir ist es auch gelungen, aus der rein dargestellten Substanz die Purinbasen abzuspalten und vermittelst der Silberfällung nachzuweisen. — Was nun der Gehalt der festen, normalen Fäces an Albumosen anlangt, so darf man mit Sicherheit behaupten, daß die Fäces frei von Albumosen sind. Diese Tatsache, welche bereits von früheren Autoren, insbesondere von v. Jacksch, allerdings auf Grund völlig unzureichender Methoden angenommen worden ist, ist von mir vermittelst einer im chemischen Laboratorium des pathologischen Institutes ausgearbeiteten Methode sichergestellt worden: Dieselbe sucht einerseits diejenigen Körper in den Fäces, welche selbst eine Biuretreaktion geben, wie Albumin, Kasëin, das Nukleïnproteïd und das Urobilin zu eliminieren, andererseits diejenigen Farbstoffe zu entfernen bezw. zu zerstören, welche die Biuretreaktion einfach verdecken. Daß diese Methode einwandsfreie Resultate liefert, ist durch Nachprüfungen von Albu und Calvo (l. c.) bestätigt worden; auch diesen Autoren gelang es nicht, in den normalen, festen Fäces Albumosen nachzuweisen. —

Mich stützend auf die eben genauer erörterte Tatsache, daß die Fäces normaler erwachsener Personen frei von wasserlöslichen Verdauungsprodukten sind, habe ich vor einigen Jahren auf Anregung meines hochverehrten Lehrers[2]) es versucht, zu einer annähernd genauen Trennung von Sekreten und Nahrungsresten in den Fäces zu gelangen, indem ich[3]) die normalen, feuchten Fäces gründlichst mit Wasser verrieb und aufs Filter brachte. Man konnte annehmen, daß, normale Verhältnisse vorausgesetzt, die Sekrete des Darmes im wesentlichen in das wässerige Extrakt übergehen werden, während die Nahrungsreste als unlöslicher Filterrückstand zurückbleiben werden. Die Menge der von der Darmschleimhaut abgestoßenen Epithelien ist normaliter nur gering; die in dem Kot befindlichen Bakterien, deren Menge viel größer zu sein scheint, als man früher glaubte, werden hierbei den Nahrungsresten zugezählt: dies geschieht meines Erachtens nach mit Recht, da man nur das Sekret nennen darf, was wirklich den Stoffwechselkreislauf durchgemacht hat: es ist daher ein logischer Fehler, wie es beim Hungerkot bisher üblich war, die Bakterien den Darmsekreten einfach zuzurechnen. Indem ich hier einige der festgestellten Resultate kurz rekapituliere, so fand ich, daß durchschnittlich zirka 24 % des mit des Fäces bei gemischter Kost ent-

1) P. Gatzky, Inaug.-Dissert. Bonn. 1897.

2) Vergl. E. Salkowski. Untersuchungen über die Ausscheidung der Alkalimetalle. Virchows, Archiv für pathol. Anatomie etc. Bd. LIII.

3) H. Ury, Deutsche med. Wochenschr. 1901. Nr. 41.

leerten Stickstoffes den Darmsekreten angehört; diese Zahlen stimmen gut mit den von Rieder[1]) berechneten Werten überein. Desgleichen konnte ich die von F. Voit[2]) am Hunde festgestellten Befunde auch für den Menschen bestätigen, daß bei gemischter Nahrung der allergrößte Teil der mit dem Kot entleerten Kalksalze direkt von der Nahrung abstammt und nicht im Stoffwechselkreislauf zirkuliert hat. Wenn man die Werte einzelner unter normalen Verhältnissen mit dem Urin entleerter Salze mit den Werten der entsprechenden in das wässerige Extrakt der Fäces übergehenden Salze vergleicht, vermag man zu wichtigen Beziehungen zwischen Urin- und Darmsekretion zu gelangen.

Wenn ich mich nun den Abweichungen von der Norm zuwende, die bei pathologischen Zuständen der Stuhl darzubieten vermag, so ist von vornherein ersichtlich, wie wichtig hier die Verordnung einer Standardkost ist. Es ist das Verdienst von Adolf Schmidt[3]) nicht gering zu schätzen, dem es vermittelst seiner genau dosierten Probekost gelungen ist, die normalen Verhältnisse genau zu umgrenzen und somit Standardwerte zu schaffen, von denen ausgehend man pathologische Abweichungen seitens der Darmentleerungen eventuell schärfer und exakter zu erkennen vermag. Leider bestehen die Einwände, die gegen die praktische Anwendung der Probekost erhoben worden sind, trotz des Versuches des Autors (l. c.), dieselben zu entkräften, noch zu Recht. Ein sehr wesentlicher Einwand ist der, daß die Probekost bei ihrer genauen Dosierung sowie bei der Notwendigkeit dieselbe für mehrere Tage durchzuführen, sich nur in der Klinik anwenden läßt: Für die ambulante Praxis ist sie schwer durchführbar und wird daher, wenigstens in ihrer jetzigen Form, selbst in Fachkreisen niemals diejenige Verbreitung und Beliebtheit erlangen, wie sie sich z. B. das Ewald-Boas'sche Probefrühstück errungen hat. Weniger ins Gewicht fällt der zweite Einwand, daß die großen Mengen Milch bei Diarrhöen schlecht vertragen werden. In der Tat läßt sich durch Zusätze zur Milch sowie durch abwartendes Verhalten meistens diese Schwierigkeit beseitigen: in einem Teil der Fälle wird man jedoch auch auf diesem Wege nicht zum Ziele gelangen und genötigt sein, von der Probediät Abstand zu nehmen. Desgleichen kann eine Verstärkung einer bereits bestehenden hartnäckigen Verstopfung infolge der blanden Probekost mit ihrem großen Milchgehalt (1,5 Liter!!) unter Umständen ebenfalls zum Aussetzen der Schmidtschen Probekost nötigen.

Was nun die einzelnen Ursachen für abnorme Befunde in den Stuhlentleerungen anlangt, so können Störungen der Sekretion im Bereich des Darmkanals, Störungen der Resorption und Motilität unter Umständen derartige abnorme Verhältnisse hervorrufen. Da diese Ursachen jedoch häufig nicht isoliert vorhanden sind, sondern sich mit

1) Rieder. Zeitschr. f. Biologie. Bd. XX.
2) F. Voit, Zeitschr. f. Biol. No. XXIX.
3) s. Adolf Schmidt. Die Funktionsprüfung des Darmes mittelst der Probekost, Wiesbaden 1904, sowie Schmidt und Strasburger, Die Fäces des Menschen in normalem und krankhaftem Zustande.

einander kombinieren können, indem die einzelnen Ursachen in einem Koordinationsverhältnis zu einander stehen oder indem aus der einen Störung die andere als Folgezustand resultiert, so ist es klar, daß jeder Versuch, diese Verhältnisse gesondert darzulegen, unbedingt etwas Schematisches an sich tragen muß.

Indem ich mich zu den Sekretionsstörungen wende, so wissen wir, daß bei Fehlen von verdauungskräftigem Magensekret, solange kein Diarrhoe besteht, die Ausnützung der Nahrung eine ganz normale ist. Ganz anders verhält es sich, wenn das Sekret der Bauchspeicheldrüse vom Darm abgeschlossen ist bezw. in unzureichender Menge gebildet wird. Unter diesen Verhältnissen kommt es häufig zu hochgradigen Störungen der Fett- und Stickstoffausnützung: ja, es kann schließlich reines, flüssiges Fett, getrennt von den übrigen Fäces, in großen Massen abgehen[1]); auch ist meistens alsdann die Fettspaltung in den Fäces vermindert. Bemerkenswerter Weise kann jedoch in einzelnen Fällen trotz nachweislich sicherer Zerstörung der Bauchspeicheldrüse Azotorrhoe und Steatorrhoe ausbleiben. — Gallengangsverschluß mit Abschluß der Galle vom Darm führt in der Regel zu hochgradigen Störungen der Fettausnutzung; hierbei ist sowohl die Spaltung des Fettes in den Fäces nicht herabgesetzt als auch die Stickstoffausnutzung normal. Ob eine mangelhafte Bildung und verminderte Ausscheidung von Galle bei Fehlen von Ikterus Fettstühle hervorzurufen vermag, ist zur Zeit noch nicht sichergestellt, jedoch halte ich das Vorkommen solcher Zustände auf Grund vereinzelter klinischer Erfahrungen für nicht unwahrscheinlich. Inwieweit schwere Dünndarmerkrankungen infolge Ausfalles des das Pankreassekret (speziell das proteolytische Zymogen desselben) aktivierenden Fermentes (Enterokinase) zu Azotorrhoe und Steatorrhoe führen können, ist zur Zeit noch völlig unklar. Durch die interessanten Untersuchungen von Gläßner[2]) ist immerhin in Uebereinstimmung mit den Tierversuchen ein wichtiger Einfluß des Dünndarmes auf die Aktivierung des Pankreassekretes auch für den Menschen festgestellt worden.

Was die Störungen der Motilität anlangt, so wissen wir durch die Untersuchungen von V. Hößlin[3]) daß leichtere Diarrhoen mit völlig normaler Stickstoff- und Fettausnutzung einhergehen können. Bei allen schweren Formen, insbesondere bei gleichzeitig gesteigerter Dünn- und Dickdarmperistaltik, pflegen erheblichere Stickstoff- sowie auch Fettverluste nicht auszubleiben. Auf das Vorkommen abnormer Mengen von Muskelfasern, sowie auf die Gegenwart von freier Stärke in den Fäces bei diesen Zuständen hat bereits Notnagel im Jahre 1884 hingewiesen; nicht allzuselten können wir nachweisen, daß Muskelfasern, Epithelien, Schleim durch Bilirubin grün gefärbt sind. Mit Vorteil wendet man hierbei die Schmidtsche Sublimatprobe an, indem man die Fäces mit gesättigter Sublimatlösung verreibt und

1) Bezüglich der genaueren Einzelheiten vergl. H. Ury u. M. Alexander, Ueber abnorme Stuhlbefunde bei Pankreaserkrankungen. Deutsche med. Wochenschrift. 1904.

2) R. Glässner, Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. 40. Heft 5 u. 6.

3) v. Hoeßlin (l. c.).

nach 24 Stunden makroskopisch und mikroskopisch untersucht; hierbei färben sich die bilirubinhaltigen Teilchen grün, die urobilinhaltigen rot.

Am Schlusse dieses Abschnittes möchte ich auch auf die Abweichungen, die der Stuhl bei Störungen der Resorption darzubieten vermag, in Kürze eingehen. Bei allen schwereren Dünndarmerkrankungen, bei Amyloidose und Tuberkulose des Dünndarms kann es zu erheblichen Störungen der Fettresorption kommen. Von Wichtigkeit ist jedoch, daß bei diesen Zuständen niemals Abgang von flüssigem Fett, getrennt von den übrigen Fäces, beobachtet worden ist, sowie es für die Fälle von wirklichem Pankreassaftabschluß beschrieben und durch Sektion erhärtet ist. Auch die mäßigen Fettverluste, die wir bei inkompensierten Herzfehlern sowie bei Leberzirrhose finden, beruhen auf Resorptionsstörungen infolge sekundärer Dünndarmerkrankung. Desgleichen können alle Zustände, die den Transport des Fettes durch die Chylusgefäße erschweren (Peritonitis diffusa, Mesenterialdrüsenschwellung), Steatorrhoe im Gefolge haben. Noch diskutabel ist das Verhalten der Stickstoffausnutzung bei diesen Zuständen: es fragt sich, ob eine Azotorrhoe immer erst sekundär durch erhöhte Peristaltik, wie Fr. Müller[1]) es angibt, hervorgerufen wird. — Alle diese Störungen, sei es der Sekretion, sei es der Motilität, sei es der Resorption, können sich miteinander kombinieren; gemeinsam ist ihnen allen, daß sie unter Umständen zu abnorm vermehrtem Abgang von ungelösten Nahrungssubstanzen in den Fäces führen können. Sehr mangelhaft sind jedoch unsere Kenntnisse darüber, ob und in welchen Mengen ein Abgang von gelösten Verdauungsprodukten bei pathologischen Zuständen stattzufinden vermag. Die meisten bisherigen Untersuchungen beziehen sich auf die Ausnützbarkeit wasserlöslicher Nährpräparate, häufig haben keine direkten Fäcesuntersuchungen stattgefunden, häufig sind die gelösten Präparate in so großen Mengen gegeben worden, daß eine abnorme Ueberflutung des Darmkanals stattfand. Von weit größerem Interesse ist jedoch die Beantwortung der Frage, ob es bei normaler Nahrungsdarreichung, bei der die Verdauung und Lösung der Speisen nur allmählich vor sich geht, gelingt, durch Instituierung pathologischer Vorgänge, insbesondere durch Hervorrufung pathologisch gesteigerter Peristaltik zu bewirken, daß gelöste Verdauungsprodukte in die Fäces übergehen. Die Versuche, über welche ich jetzt berichten will, sind von mir an Menschen vorgenommen worden, eine gesteigerte Peristaltik wurde durch Darreichung eines Abführmittels, und zwar meistens durch 1—2 Esslöffel Rizinusöl, hervorgerufen. Es bedürfen diese Untersuchungen an vielen Stellen, wie ich mir wohl bewußt bin, der Ergänzung und Vertiefung; die Schwierigkeit, geeignete Versuchspersonen für die Rizinusdarreichung zu gewinnen, mögen die Spärlichkeit der angestellten Versuche erklären und entschuldigen.

Vor allem erschien es mir angezeigt, die Angaben der Autoren,

---

1) Fr. Müller, Allgemeine Pathologie der Ernährung. v. Leydens Handbuch der Ernährungstherapie. 2. Aufl. 1903. S. 258.



daß im Kot normaler, erwachsener Personen kein Zucker nachzuweisen, einer Nachprüfung zu unterziehen. Zu diesem Behufe wurde die doppelte Tagesportion normaler, fester Fäces auf das Volumen 1000 ccm mit destilliertem Wasser verrieben, bei neutraler Reaktion wurde alsdann die nicht filtrierte Flüssigkeit bis zur völligen Ausfällung mit basischem Bleiacetat versetzt. Filtration. Das Filtrat wurde durch Einleiten von H_2S entbleit, filtriert. Das Filtrat wurde auf einem nicht zu heißen Wasserbad bei neutraler Reaktion eingedampft, bei neutraler Reaktion noch einmal mit Bleiessig versetzt. Filtration. Filtrat wurde vorsichtig mit basischem Bleiacetat und Ammoniak versetzt, bis zum nächsten Tage stehen gelassen. Der Niederschlag, der das eventuell vorhandene Bleisaccharat enthielt, wurde aufs Filter gebracht, tüchtig ausgewaschen, alsdann in Wasser supendiert; alsdann in einer Flasche unter tüchtigem Umschütteln zur völligen Zersetzung des Bleisacharates H_2S eingeleitet. Filtration. Durch Einleiten von CO_2 wurde das H_2S zum größten Teil entfernt, die völlig bleifreie Flüssigkeit wurde auf einem nur ganz schwach kochenden Wasserbad bei neutraler Reaktion[1]) aufs Volumen von 30 ccm. eingedampft. Die Flüssigkeit wurde darauf geprüft, ob noch irgendwelche Substanzen vorhanden waren, die den Zuckernachweis stören konnten. Die Flüssigkeit gab mit Quecksilberchlorid keinen Niederschlag, mit Phosphorwolframsäure nur eine ganz schwache Fällung. Zum Nachweis von Zucker stellte ich 1. die Trommersche Probe, 2. die Gährungsprobe, 3. die Polarisation, 4. die Phenylhydrazinprobe nach Cipollina[2]) an. Dieselbe wird folgendermaßen ausgeführt: Man gießt in ein gewöhnliches Reagenzglas 5 Tropfen reines Phenylhydrazin, $^1/_2$ ccm Eisessig oder 1 ccm. 50 % Essigsäure, 4 ccm Urin. Man läßt die Mischung ungefähr 1 Minute über einer kleinen Flamme kochen, indem man die Flüssigkeit immer schüttelt, um das mögliche Stoßen zu vermeiden; man fügt alsdann 4—5 Tropfen Natronlauge (1,16 D.) hinzu, sodaß die Flüssigkeit sauer bleibt, und läßt dieselbe noch einen Augenblick kochen und dann kalt werden.

Die Trommersche Probe ergab beim Kochen eine schwache Reduktion, jedoch keine Ausscheidung von gelbem Kupferoxydul; die Gärungsprobe war negativ, desgleichen drehte die Flüssigkeit nicht die Ebene des polarisierten Lichtes, vermittelst der Phenylhydrazinprobe nach Cipollina waren keine Osazonkristalle nachzuweisen. Die Flüssigkeit war also völlig zuckerfrei.

Nach eben dieser Methode prüfte ich nun, ob es gelang, bei Darreichung einer normalen Durchschnittskost in den Fäces einer gesunden Versuchsperson bei Ricinusöldarreichung Zucker nachzuweisen.

I. M . . ., Postschaffner. Stuhl regelmäßig, ohne Besonderheiten. Morgens früh um 8 Uhr Klystier von $^1/_2$ Liter Wasser, danach reichliche Entleerung. Dann um 9 Uhr 2 Tassen Tee + 2 Weißbrötchen. Nach 2 Stunden, um 11 Uhr, 2 Eßlöffel Rizinusöl. Um $^1/_2$1 Uhr Mittag-

1) Durch starkes Eindämpfen bei alkalischer Reaktion könnte eventuell vorhandener Zucker zerstört werden.

2) E. A. Cipollina, Deutsche med. Wochenschr. 1901. No. 21.

brot, bestehend aus Kartoffeln und Fleisch. Um $^1/_2$5 Uhr nachmittags desselben Tages erfolgte eine dünnbreiige Entleerung. Dieselbe wurde in derselben Weise, wie oben beschrieben, bearbeitet. Da die restierende Flüssigkeit (wiederum im ganzen 30 ccm) zu dunkel war, so wurde unter Berücksichtigung der Volumenänderung durch Bleizuckerlösung, welche eine geringe Trübung gab, entfärbt, filtriert, polarisiert. Nach dem Polarisieren völlige Entfernung des Bleies durch Einleiten von H_2S, völlige Entfernung des Schwefelwasserstoffes auf dem schwach kochenden Wasserbade bei nichtalkalischer Reaktion.

In 30 ccm

1) Polarisiert: keine Drehung.
2) Reduktionsprobe: negativ.
3) Gährungsprobe: 0.
4) Cipollina (nach 24stündigem Stehenlassen): Deutliche, jedoch äußerst wenige Osazonkristalle. Zur Schmelzpunktbestimmung viel zu wenig.

II. 15jähriger, gesunder Knabe, Alfred Br . . .

Um $^1/_2$9 Uhr 2 Brötchen, 1 Tasse Tee. Um 10 Uhr 1 Eßlöffel Rizinusöl. Um 12 Uhr Mittagbrot (Fleisch, Kartoffeln). Um 2 Uhr und 6 Uhr Nachmittag desselben Tages je eine spärliche, dünnbreiige Entleerung.

Nach der eben beschriebenen Methode bearbeitet in 30 ccm:

1) Polarisiert: keine Drehung.
2) Reduktionsprobe: negativ.
3) Gärungsprobe: negativ.
4) Phenylhydrazinprobe (Cipollina): negativ.

Da bei Ausführung der eben beschriebenen Methode Verluste nicht ganz zu vermeiden waren, so wurde etwas anders vorgegangen.

III. Dr. U. Um 8 Uhr reichliche Entleerung. Nimmt um 9 Uhr Vormittag 250 g Flüssigkeit (schwarzen Kaffee), darin gelöst 30 g Traubenzucker. Gleich darauf 2 Eßlöffel Rizinusöl. Um $^1/_2$3 und $^1/_2$5 Uhr nachmittags ganz dünnflüssige Entleerung, erste Entleerung reichlich. Menge um $^1/_2$3 Uhr 320 g, um $^1/_2$5 Uhr 120 g, insgesamt 440 g. Farbe dunkelbräunlich, viel gelatinöser Schleim.

Fäces wurden mit Alkohol, aufs Volumen 800 ccm verrieben, quantitativ aufs Filter gebracht. Nach 24 Stunden ist alles hindurchfiltriert. Mit Alkohol nachgewaschen. Filtrat insgesamt 1000 ccm. Wurde in 2 Teile geteilt.

Die Hälfte (= 500 ccm) wurde auf ca. 200 ccm eingedampft, bei neutraler Reaktion mit basischem Bleiacetat gefällt. In einem Meßzylinder aufs Volumen 600 ccm gebracht. Filtriert. Filtrat gemessen = 550 ccm.

Es wird H_2S eingeleitet. Filtration. Auswaschen. Eindampfen bei schwach saurer Reaktion. Fällung mit NH_3 und Bleiessig. Filtration etc. Zersetzung des Niederschlages mit H_2S. Filtration etc. Eindampfen bei schwach kochendem Wasserbad und neutraler Reaktion auf 30 ccm.

In 30 ccm.

1) Trommer: negativ.

2) Flüssigkeit: optisch inaktiv.
3) Gährungsprobe: negativ.
4) Phenylhydrazinprobe (Cipollina): keine Osazonkristalle.

Nach dem eben mitgeteilten Befunde scheint es mit Schwierigkeiten verknüpft zu sein, bei Darreichung einer Durchschnittskost vermittelst Rizinusöl erheblichere Mengen von Zucker (Dextrose bezw. bei Verabreichung von Amylum auch Maltose) mit den Fäces herauszuschaffen; es ist dies ja auch erklärlich, da wir von Tierversuchen her wissen, wie rasch und ergiebig die Resorption von Dextrose von statten geht. Diese Untersuchungen sollen bei Darreichung von anderen Zuckerarten sowie von größeren Mengen von Stärkesubstanzen in ähnlicher Weise späterhin fortgesetzt werden.

Es schien mir nun angezeigt zu sein, nach derselben Richtung hin Untersuchungen anzustellen mit wasserlöslichen Substanzen, deren Nachweis einerseits in den Fäces selbst bei Vorhandensein der geringsten Spuren gelingen mußte, welche andrerseits von der Magenschleimhaut nicht aufgesaugt werden, sondern erst vom Darm aus zur Resorption gelangten. Durch die Untersuchungen von v. Mehring, von Otto und von Ynouye ist es nachgewiesen, daß sowohl das salizylsaure Natron als auch das Jodkalium von der Schleimhaut des Magens garnicht oder nur äußerst langsam resorbiert werden; es lag daher nahe, gerade mit diesen wasserlöslichen Substanzen Versuche anzustellen.

I. B . . . Um $^1/_2$8 Uhr morgens normaler, fester Stuhl. Nimmt um 8 Uhr vormittags 2 Eßlöffel Rizinusöl. Um $^1/_2$9 Uhr vormittags 0,5 g Jodkalium in capsulis amylaceis, gleich darauf 1 Weinglas Wasser. Um $^1/_2$12 Uhr vormittags und um 3 Uhr je einmal dünner Stuhl. Durch strenge Vorschriften wurde eine Beimengung des Urins zum Stuhl völlig hintangehalten. Der $1^1/_2$ Stunden nach Aufnahme des Jodkalium gelassene Urin gab intensive Jodreaktion.

Die Fäces wurde mit reichlichem absoluten Alkohol verrieben, die alkoholische Lösung wurde filtriert. Das Filtrat wurde auf ein kleines Volumen eingedampft. Ein kleiner Teil der dunkelbraunen, zähen Flüssigkeit wurde abgegossen, mit rauchender Salpetersäure versetzt, mit Chloroform ausgeschüttet, das Chloroform blieb völlig weiß.

Da die Möglichkeit bestand, daß ein Teil des Jods sich in organischer Bindung befand, so wurde der größere Teil der Flüssigkeit weiter eingedampft, bei 100° getrocknet. Rückstand wurde vorsichtig verkohlt, mit wenig heißem Wasser aufgenommen. Abgegossene Flüssigkeit wurde mit rauchender Salpetersäure[1]) versetzt, mit Chloroform ausgeschüttelt. Das Chloroform blieb völlig weiß. Es war also sicher kein Jod in den Fäces vorhanden.

II. B . . . Morgens um 7 Uhr reichliche Stuhlentleerung. Um $8^1/_4$ Uhr morgens $1^1/_2$ g Natrium salicylicum in capsulis amylaceis, darauf $^1/_2$ Weinglas Wasser. Alsdann gleich 2 Eßlöffel Rizinusöl. Um $^1/_2$4 Uhr dünnbreiige Entleerung. Dann am nächsten Morgen

1) In der Salpetersäure war salpetrige Säure in genügender Menge enthalten.

um $^1/_4$9 Uhr noch einmal dickbreiige Entleerung. Beide Stühle wurden vereinigt. Es ist sicher kein Urin beigemengt. In dem $1^1/_4$ Stunden nach Aufnahme des Natrium salicyl. entleerten Urin Salizylsäure stark positiv.

Stuhl wird mit Alkohol verrieben, filtriert. Alkohol wird verdampft; der wässerige Rückstand wird nach Ansäuern mit HCl mit Aether ausgeschüttelt. Der Aether wird verdunstet, Rückstand mit wenig Wasser ausgekocht. Filtration. Nach Zusatz von Eisenchlorid zum Filtrat keine Salizylsäurereaktion.

Da die Trennung der ätherischen Flüssigkeit von der wässerigen im Scheidetrichter wegen der dunkelen Färbung beider Flüssigkeiten nicht ganz leicht war, so war es möglich, daß die restierende, zur Anstellung der Reaktion dienende Flüssigkeit Spuren von HCl enthielt, die den Ausfall der Reaktion hindern konnten. Jedoch trat bei Zusatz von $AgNO_3$ nach Ansäuern mit HNO_3 keine Trübung auf. Desgleichen war es sicher, daß die zur Anstellung der Reaktion dienende Flüssigkeit Verunreinigungen (aromatische Substanzen etc.) enthielt, die den Nachweis erheblich erschweren konnten. Deshalb wurde die wässerige Flüssigkeit nach Alkalisieren mit NaOH in einem kleinen Scheidetrichter mit Aether ausgeschüttelt, der Aether wurde fortgegossen. Nach Ansäuern mit HCl wird nunmehr von neuem mit Aether ausgeschüttelt, der Aether verdunstet etc. etc. Es trat keine Salizylsäurereaktion bei Zusatz von Eisenchlorid auf.

III. B . . . Morgens um $^1/_2$9 Uhr Klystier von $^1/_2$ l Wasser. Um $^3/_4$10 Uhr Stuhlgang. Um 10 Uhr 1,5 g Natrium salicylicum in capsulis amylaceis. Gleich darauf 2 Wassergläser Apenta. Bereits um $^1/_2$12 Uhr vormittags, dann um $^1/_2$1 Uhr und $^1/_4$3 Uhr reichliche, dünnflüssige Entleerungen. Urin nach 1 Stunde entleert, gibt starke Salizylsäurereaktion. — Fäces werden nach derselben Methode wie vorstehend behandelt, es ist keine Salizylsäure mit Eisenchlorid nachweisbar. Ganz anders gestaltete sich der Ausfall, als ein in Wasser unlösliches Präparat verabreicht wurde.

IV. B . . ., morgens früh reichliche, feste Entleerung. Um $^1/_2$2 Uhr nachmittags 2 Eßlöffel Rizinusöl, darauf 1 g Salol in capsulis amylaceis, danach 1 Weinglas Wasser. In dem nach $1^1/_2$ Stunden entleerten Urin Salizylsäurereaktion stark positiv. Um 3 Uhr nachmittags harter, dunkelgefärbter Stuhl. Um 10 Uhr reichliche, dünnflüssige Entleerung. (Urin nicht beigemengt.) Letztere Fäces werden nach derselben Methode wie oben behandelt. Nach Zusatz von Eisenchlorid trat starke Violettfärbung auf.

Es war also der Darm nicht imstande, das eingegebene, wasserunlösliche Salol zu spalten und gleichzeitig die Salizylsäure ohne Rest zu resorbieren, während nach Eingabe des wasserlöslichen Natrium salicylicum sich keine Salizylsäure in den Fäces nachweisen ließ. Es fordert dies dazu auf, weitere Versuche mit ähnlichen, unlöslichen, zusammengesetzten Stoffen anzustellen.

Wenn ich mich nun zu dem Vorkommen gelöster Eiweißkörper in den Fäces wende, so habe ich bereits darauf hingewiesen, daß die meisten, bisherigen Untersuchungen bezüglich des Vorkommens von

Albumosen in den Fäces unter pathologischen Umständen mit Zweifel betrachtet werden müssen, da die angewandten Methoden nicht einwandsfrei sind. Ich stellte daher von neuem Untersuchungen an einerseits, nachdem ein lösliches Albumosepräparat (Somatose) verabreicht worden war, andererseits nach Eingabe von Rizinusöl bei Darreichung von Fleischnahrung.

Dr. U . . . . Nimmt morgens um 9 Uhr 25 g Somatose völlig gelöst in etwa 1/2 Liter heißen Wassers. Um 12 Uhr ein abführendes Brausepulver (Seidlitzpulver). Um 3 Uhr erfolgte eine dünnflüssige Entleerung. Gewicht der Fäces = 183 g.

Der dünnflüssige Stuhl wurde mit 2 prozent. Essigsäure aufs Volumen 1000 ccm verrieben[1]) filtriert. Filtrat wird auf 400 ccm eingedampft, mit der gleichen Menge Alkohol versetzt, vom Niederschlag (Nukleoproteid) abfiltriert. Das Filtrat wird auf ein kleines Volumen eingedampft, mit dem 8fachen Volumen absoluten Alkohols versetzt. Der reichliche Niederschlag wird aufs Filter gebracht, mit Alkohol ausgewaschen, alsdann mit Aether verrieben. Rückstand mit wenig warmem Wasser und Kalilauge versetzt und filtriert. Es tritt (nach Entfärbung der dunkelbraunen Flüssigkeit durch Kochen mit H_2O_2) bei Zusatz von verdünnter Kupfersulfatlösung eine starke Biuretreaktion auf. Es war also sicher ein aliquoter Teil der Somatose der Resorption entgangen. — Daß Somatose dünne Stühle bewirkt und die Ausnutzung der Nahrungsmittel verschlechtert, ist bereits durch Untersuchungen von H. Hildebrandt,[2]) Kuhn und Volker[3]) bekannt.[4]) Dieselben fanden nach Darreichung von recht beträchtlichen Mengen von Somatose eine erhebliche Erhöhung des N-Gehaltes in den Fäces. Abgang von reiner Somatose in den Darmentleerungen ist durch die Untersuchungen von E. Salkowski[5]) beim Hunde nach Darreichung von 29 g Somatose nachgewiesen. Durch meine Untersuchungen erscheint für den Menschen festgestellt, daß nach Eingabe von 25 g Somatose mit darauffolgender Darreichung eines milden Abführmittels ein Uebergang des Nährpräparates in die Fäces möglich ist.

Es folgen Untersuchungen über das Vorkommen von Albumosen in den Fäces nach Darreichung von Oleum Ricini und gleichzeitigem Genuß von Fleisch (Eier, Fische).

I. Dr. U . . . ., morgens früh reichliche normale Entleerung, morgens 10 Uhr 1/4 Pfund kaltes Fleisch, 1 Eßlöffel Rizinusöl, mittags um 1/22 Uhr Fleisch, Kartoffeln etc. Um 7 Uhr Abends dünnbreiige Entleerung, Menge 115 g. Fäces werden nach der oben beschriebenen Methode bearbeitet, Biuretreaktion ist völlig negativ.

II. P . . . . Um 3 Uhr nachmittags 1/4 Pfund gebratenes Fleisch, 2 Eier, um 5 Uhr nachmittags 2 Eßlöffel Rizinusöl, abends Fisch, Weißbrot. Am nächsten Morgen um 6 Uhr dünnflüssige Entleerung. Biuretreaktion ganz schwach angedeutet.

1) H. Ury, Archiv f. Verdauungskrankheiten. B. IX. 1903.
2) Hildebrandt, Zeitschr. f. phys. Chem. XVIII. S. 180—182.
3) Kuhn u. Volker, Deutsche med. Wochenschr. 1894. No. 41.
4) Vergl. jedoch auch Albu u. Calvo, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 52.
5) E. Salkowski, Deutsche med. Wochenschr. 1896. No. 15.

III. Gr . . . . Nachmittags um $^1/_2$5 Uhr reichliche Stuhlentleerung. Um 6 Uhr nicht ganz $^1/_4$ Pfund überbratenes Hackfleisch, dazu 3 Eier. Gleich darauf 2 Eßlöffel Rizinusöl. Um 11 Uhr und 2 Uhr nachts dünnflussige Stuhlentleerung. Menge 507 g (Rizinusöltröpfchen schwimmen oben auf). Biuretreaktion negativ.

Nach den vorstehenden Untersuchungen erscheint es mit Schwierigkeiten verknüpft zu sein, durch Steigerung der Peristaltik bei Darreichung einer normalen Durchschnittskost, wo die Peptonisation des eingeführten Eiweiß nur schrittweise vor sich geht, erhebliche Mengen von Albumosen in den Fäces nachzuweisen.[1]) Es gelingt ja, wie neuere Untersuchungen mich gelehrt haben, bereits bei einem Zusatz von $^1/_2$ g Albumose („Wittepepton") zur Tagesportion in den normalen Fäces die Albumose nach der beschriebenen Methode durch eine gut erkennbare Biuretreaktion nachzuweisen. — Was nun das Vorkommen von gelöstem Albumin anlangt, so sind auch hier die älteren Untersuchungen nicht einwandsfrei, indem einerseits mit trüben Filtraten gearbeitet worden ist, andererseits Verwechselungen mit dem Nukleoproteïd vorgekommen sind. Ich habe es vor einigen Jahren mit Erfolg versucht, zu klaren Filtraten zu gelangen, indem ich die trüben Filtrate mit etwas Kieselguhr schüttelte. Aber selbst nach Erlangung eines klaren Filtrates ist es nicht möglich, über die Gegenwart von Albumin sich zu äußern, so lange nicht das Nukleoproteïd aus den Fäces entfernt ist. Es gibt nämlich das Nukleoproteïd ebenfalls die Eiweißreaktionen: Trübung beim Kochen und schwachem Ansäuern mit Essigsäure, weißer Ring bei Ueberschichtung von Salpetersäure in der Kälte. Eine Entfernung der Nukleïnsubstanz durch vorsichtigen Zusatz von Bleiacetat (Hofmeister) gelingt in den Fäces nicht, wie spezielle Versuche mich gelehrt haben; ein reichlicher Zusatz von Bleiacetat fällt das Albumin ebenso wie die Nukleïnsubstanzen. Der einzige Weg, das Albumin von der Nukleïnsubstanz zu trennen, besteht darin, nach vorsichtigem Ansäuern mit Essigsäure in der Kälte und Schütteln mit etwas Kieselguhr von dem ausgefällten Nukleoproteïd abzufiltrieren; hierbei ist jedoch größte Vorsicht nötig, da, wie ich für das Nukleoproteïd in den Fäces nachgewiesen, dasselbe bei reichlicherem Zusatz von Essigsäure wieder in Lösung gehen kann. Aus diesen Gründen sind also die meisten Untersuchungen über die Gegenwart von löslichem Eiweiß in den Fäces mit einer gewissen Vorsicht aufzufassen, da Albumin durch Nukleoproteïd vorgetäuscht sein kann.

Ein Beispiel mag für viele die Möglichkeiten der Täuschung illustrieren.

M . . . . Nach Darreichung von 2 Eßlöffel Rizinusöl dünnflüssige Stühle. Wird mit Wasser verrieben, filtriert. Trübes Filtrat wird mit Kieselguhr geschüttelt, noch einmal filtriert.

Klares Filtrat ergibt:

1. mit Essigsäure in der Kälte dichte Trübung;
2. bei Unterschichtung von Salpersäure in der Kälte einen weißen Ring;

1) Vergl. auch Albu u. Calvo. l. c.

3. beim Kochen und schwachem Ansäuern mit Essigsäure dichte Trübung.

Daß jedoch der die Eiweißreaktion gebende Körper nicht Albumin, sondern Nukleïnsubstanz ist, wird durch die Fortsetzung des Versuches erwiesen.

Klares Filtrat. Nukleïnsubstanz wird durch vorsichtigen Zusatz von Essigsäure ausgefällt, mit Kieselguhr geschüttelt, filtriert.

Das klare Filtrat:

1. trübt sich beim Kochen nach Eintragen von etwas Kochsalz nicht;
2. bleibt bei Zusatz von reichlich Essigsäure + Ferrocyankali klar;
3. gibt bei Unterschichtung von Salpetersäure keinen Eiweißring.

Es war also Albumin durch die Nukleïnsubstanz vorgetäuscht.

In ähnlicher Weise ist es mir nicht gelungen, nach Darreichung von Rizinusöl in anderen Fällen neben dem Nukleïn Albumin nachzuweisen.

Ich will nun keineswegs leugnen, daß unter Umständen in dünnflüssigen Stühlen (auch ohne Beimengung von Eiter, Blut etc.) Albumin vorkommen kann. Ich betone jedoch, daß bisher der Nachweis von wasserlöslichem Albumin noch nicht mit Sicherheit geführt ist. Sollte jedoch Albumin in den Fäces wirklich vorkommen, so ist es auf Grund der vorstehenden Untersuchungen im höchsten Grade wahrscheinlich, daß das Albumin als Sekretionsprodukt aufzufassen ist und nicht von der eingeführten Nahrung unmittelbar herstammt.

Wenn ich nunmehr die Ergebnisse kurz zusammenfasse, so scheint es nicht leicht zu sein, bei Aufnahme einer normalen Durchschnittskost erheblichere Mengen von gelösten Verdauungsprodukten durch Steigerung der Peristaltik der Resorption zu entziehen; man ersieht hieraus, wie ungemein exakt und ergiebig die Resorption der durch den Verdauungsvorgang in einen wasserlöslichen Zustand übergeführten Nahrungssubstanzen beim Menschen, auch unter pathologischen Verhältnissen, von statten zu gehen vermag.

XXXIX.

Ein Fall von Indigurie.

(Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Christiania. Direktor Prof. Dr. E. Poulsson.)

Von

Eywin Wang.

Beobachtungen über primäre Indigurie liegen bis jetzt nur vereinzelt vor und die Bedeutung dieser seltenen Erscheinung in diagnostischer sowie in prognostischer Beziehung ist noch unaufgeklärt. Ein kurzer Bericht über einen derartigen Fall, den ich näher zu untersuchen Gelegenheit hatte, wird daher hoffentlich nicht ohne Interesse sein.

Die Patientin, ein 7½jähriges Mädchen, wurde etwa einen Monat (37 Tage) hindurch in der hiesigen pädiatrischen Universitätsklinik und nach dem Entlassen von mir weiter behandelt. Für die gütige Ueberlassung der Krankenjournale bin ich dem Direktor der betreffenden Klinik, Herrn Prof. Dr. Axel Johannessen zum Dank verpflichtet.

Hinsichtlich der Krankengeschichte soll erwähnt werden, daß der Vater vor 4 Monaten an Intestinaltuberkulose gestorben war; die Familie der Eltern war gesund.

Das Kind selbst war bis zu einem Alter von 6½ Jahren vollständig gesund gewesen, fing aber dann zu kränkeln an. Anfangs ließ sich trotz wiederholte Untersuchungen verschiedener Aerzte nichts anderes als „Blutarmut" nachweisen, und erst nach Verlauf eines halben Jahres traten Diarrhoen auf, welche sich durch medikamentöse Behandlung nur wenig besserten. Gewöhnlich waren die Stühle breiig oder wässerig, 5—6mal täglich, zuweilen mit Schleim, niemals mit Blut vermischt. Kürzere Zeit hatte die Patientin auch an heftigen Leibschmerzen gelitten; gleichzeitig stellte sich eine so große Empfindlichkeit des Unterleibes ein, daß der leichte Druck der Bettdecke kaum vertragen wurde. Nachdem die Diarrhoen etwa 4 Monate angehalten hatten, wurde die Patientin in die Klinik aufgenommen; sie war jetzt stark abgemagert und hatte außerdem in den letzten Tagen ein wenig gehustet. Bei der Lungenuntersuchung wurden über der linken Lungenspitze feine Rasselgeräusche nachgewiesen, sonst ergab die Untersuchung der Brustorgane überall normale Verhältnisse.

Ueber dem Magen war der Perkussionsschall tympanitisch und

keine Empfindlichkeit vorhanden. Die Leberdämpfung wurde von der 6. Rippe bis zum Rippenbogen gefunden.

Der Harn war hellgelb mit einem starken aus Uraten bestehenden Niederschlag. Reaktion sauer. Spezifisches Gewicht 1023. Eiweiß- und Zuckerreaktionen ergaben negative Resultate.

Die Untersuchung des Blutes zeigte 2800000 rote Blutkörperchen und Hämoglobingehalt 45 (Fleischl).

Während der ersten Wochen des Spitalaufenthaltes war der Zustand befriedigend, Temperatur und Stühle normal (1 mal täglich) und das Körpergewicht nahm um 500 g zu. Von dieser Zeit ab verschlechterte sich aber fortwährend das Befinden, die Temperatur stieg unter unregelmäßigen Schwankungen auf 36,7—37,8 morgens und 37,0—38,6 abends, und es wurden 2—6 teils breiige, teils wässerige Darmentleerungen pro Tag notiert.

Während des Spitalaufenthaltes wurden täglich Untersuchungen über die Indikanausscheidung ausgeführt, und zwar wurde die Quantität nach der von mir beschriebenen Methode bestimmt[1]).

Wie aus nachstehender Tabelle hervorgeht, erwies sich die tägliche Ausscheidung schon von Anfang an sehr groß und stieg mit dem Auftreten der Diarrhoe noch bis fast zum doppelten Betrag:

Tabelle I.

Datum	Temperatur Morgen	Temperatur Abend	Stühle	Harnmenge	Spez. Gew.	Qualitative Indikanreaktion	Indigo pro Tag mg	Indigo pro l Harn mg
12. 3.	37,0	37,0	1	250	1026	sehr stark	16,4	65,6
13. 3.	37,0	37,0	1	120	1027	außerord. intens.	25,6	213,3
14. 3.	37,6	37,7	3 breiig	220	1030	sehr intens.	36,3	165,0
15. 3.	37,0	37,0	3 „	180	1033	„ „	36,6	203,3
16. 3.	37,0	37,2	2 „	170	1033	außerord. intens.	42,7	251,2
17. 3.	37,7	37,7	3 flüssig	180	1029	„ „	44,5	247,2
18. 3.	37,2	37,7	2 „	180	1023	sehr intens.	28,8	160,0
19. 3.	37,3	37,5	5 „	180	1026	außerord. intens.	46,8	260,0

Es wurde nun Bismuthum subnitricum 1,0 g 5 mal täglich gegeben. Die Diarrhöen blieben von dieser Behandlung anscheinend vollständig unbeeinflußt. Die Indikanausscheidung zeigte, bis am 7. Tag die Reaktion negativ ausfiel, eine regelmäßige Abnahme, stieg aber dann trotz des fortgesetzten Wismuthgebrauches wieder rasch in die Höhe[2]).

1) Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 25. S. 406. — Ueber den jetzigen Stand der quantitativen Indikanbestimmung verweise ich auf die Mitteilungen von Ellinger: Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 38. S. 178 und Maillard: Ztschr. f. physiol. Chemie. Bd. 41. S. 437 und E. Salkowski. ebendas. 42. S. 236.

2) Ausführliche Untersuchungen über den Einfluß des Wismuths auf die Indikanausscheidung habe ich in meiner Monographie über Indikanurie veröffentlicht: An Indicanuri. Videnskabsselskabet. Skrifter I. Math. Naturvidensk. Kl. 1900. No. 4. Christiania 1900.

Auch in dieser Periode war der Harn von normaler Farbe und meistens stark sedimentierend (Urate). Der quantitative Verlauf der Indikanausscheidung ist aus Tabelle II ersichtlich.

Tabelle II.

1,0 g Bismuthum subnitricum 5 mal täglich.

Datum	Temperatur		Stühle	Harnmenge	Spez. Gew.	Qualitative Indikanreaktion	Indigo pro Tag mg	Indigo pro l Harn mg	Bemerkung.
	Morgen	Abend							
20. 3.	37,2	37,4	6 flüssig	160	1026	außerord. intens.	33,3	208,1	
21. 3.	37,6	37,1	5 „	160	1026	sehr intens.	23,9	149,4	
22. 3.	37,0	37,2	5 „	120	1016	intens.	10,8	90.0	
23. 3.	37,5	37,2	5 „	140	1023	deutlich	3,4	24,3	
24. 3.	37,7	37,0	4 „	160	1018	„	3,7	23,1	
25. 3.	37,3	37,2	5 „	270	1015	mittel	4,9	18,2	
26. 3.	37,0	37,8	4 „	240	1016	rötlich	0,0	0,0	
27. 3.	37,0	38,0	5 „	350	1013	sehr stark	20,6	58,9	
28. 3.	37,5	38,6	4 „	640	1012	„ „	37,6	85,75	
29. 3.	37,0	38,0	1 breiig	450	1015	sehr intens.	52,9	117,6	2 mal Erbrechen.

In den folgenden Tagen besserte sich die Diarrhoe; die Stühle wurden fester, teilweise geformt und die Anzahl fiel auf 1 bis 2 täglich. Der Allgemeinzustand verschlechterte sich jedoch mit jedem Tag und schließlich wurde das Mädchen dem Wunsche der Mutter entsprechend, um „in der Heimat zu sterben“ am 12. April in sehr schlechter Verfassung aus dem Spital entlassen.

Die Indikanausscheidung war während dieser Periode fortwährend sehr bedeutend, es traten aber jetzt zugleich neue und auffällige Veränderungen des Harns ein, auf welche ich, nachdem ich zuerst in umstehender Tabelle die Resultate der in der letzten Zeit des Spitalaufenthaltes ausgeführten Bestimmungen dargestellt habe, zurückkommen werde.

Wie aus obenstehender Tabelle ersichtlich, änderte sich das Aussehen des Harnes am 4. April, indem die gesammelte Tagesmenge eine bräunliche Farbe zeigte. Am folgenden Tag war der Harn noch dunkler, stark getrübt, und bot ein Aussehen dar, das den Verdacht auf Verunreinigung mit Exkrementen erregen konnte, doch war kein Fäkalgeruch wahrnehmbar und bei mikroskopischer Untersuchung ließen sich keine Fäkalbestandteile nachweisen. Um jeden Irrtum auszuschließen, wurde der Harn am folgenden Tage mit Katheter entleert. Wie erwartet, war der in dieser Weise erhaltene Harn ebenfalls dunkel, etwa wie Bockbier gefärbt und undeutlich violett schimmernd. Das Aussehen erinnerte an den melaninhaltigen Urin, die Reaktionen mit Eisenchlorid sowie Nitroprussidnatrium waren jedoch negativ. Ebensowenig ließen sich Gallenfarbstoffe, Eiweiß oder Zucker nachweisen (die alkalische Kupferlösung würde zwar stark reduziert, bei der Gärungsprobe trat aber keine Gasentwickelung ein).

Tabelle III.

Datum	Temperatur		Stühle	Harn-menge	Spez. Gew.	Farbe des Harns	Qualitative Indikanreaktion	Indigo pro Tag mg	Indigo pro 1 Harn mg
	Morgen	Abend							
30. 3.	37,2	38,1	2 breiig	360	1014	gelb	sehr intens.	37,1	103,1
31. 3.	37,9	37,5	1 fest	260	1019	„	„ „	39,6	152,3
1. 4.	37,0	38,1	1 „	540	1018	„	„ „	82,0	151,8
2. 4.	37,9	38,0	2 „	620	1014	„	intens.	57,1	92,1
3. 4.	37,3	37,3	1 „	510	1014	„	sehr stark	34,9	68,4
4. 4.	37,5	37,8	1 „	550	1010	gelblich-braun	stark	31,7	48,8
5. 4.	37,3	37,0	2 „	530	1016	dunkelbraun	intens.	46,0	86,8
6. 4.	37,0	36,9	1 „	160	1028	„	außerord. intens.	49,0	306,3
8. 4.	37,0	38,1	3	150	1030	„	„ „	46,0	306,7
8. 4.	37,5	37,0	3	140	1031	bräunlich-schwarz	„ „	49,3	352,1
9. 4.	37,9	37,8	2	180	1030	„ „	„ „	55,0	305,6
10. 4.	37,7	37,9	1	100	1028	dunkelbraun	„ „	39,3	345,7
11. 4.	37,8	37,1	1	390	—	braun	sehr intens.	53,4	136,9
12. 4.	37,7	—	3	320	1015	dunkelbraun	„ „	59,0	159,1

Der frisch entleerte Harn war klar mit einem leichten, flockigen, dunkelgefärbten Sedimente. Dieses wurde in Salpetersäure nicht gelöst, jedoch ein wenig geändert, indem die Flocken kleiner und intensiver gefärbt wurden, wodurch sie das Aussehen schwarzer Pigmentkörnchen annahmen. Die Reaktion des Harnes war sauer; Zusatz von Kalilauge im Ueberschuß bewirkte deutliche Entfärbung und Ausscheidung grünlich-grauer Phosphate.

Nach Filtrieren wurde auf dem Filter ein dunkelblau-violetter Rückstand erhalten, welcher sich in Chloroform und heißem Alkohol mit blauvioletter Farbe löste. Der durch Verdampfen des Lösungsmittels gewonnene blaue Rückstand lieferte mit konzentrierter Schwefelsäure eine grüne Lösung, die beim Stehenlassen allmählich dunkelblau wurde und sich mit Wasser zu einer klaren, schönen, reinblauen Flüssigkeit verdünnen ließ. Unter dem Mikroskop zeigte sich das Residuum aus schönen Kristallen von Indigoblau bestehend.

Beim Schütteln des Harnes mit Chloroform oder Aether ließ sich das Indigoblau leicht extrahieren.

Im offenen Becherglase nahm die Ausscheidung von Indigo rasch zu und es bildete sich binnen kurzer Zeit ein reichlicher blauvioletter, Niederschlag, während der Harn gleichzeitig durch reichliche Ausscheidung von Uraten getrübt wurde.

Diese „primäre“ oder „echte“ Indigurie blieb weitere 3 Wochen hindurch, d. h. bis zum Tode des Kindes, unverändert. Der täglich untersuchte Harn zeigte stets die gleiche eigentümliche, gelb- bis schwarzbraune Farbe, und freier Indigo ließ sich die ganze Zeit hindurch nachweisen. Sonst war klinisch nichts besonderes zu bemerken. Die Diarrhoe blieb ziemlich unverändert, der Husten nahm ein wenig zu und schließlich erfolgte marastischer Tod.

Mit freundlicher Erlaubnis des Herrn Prof. Dr. F. Sfarbitz, der die Obduktion 24 Stunden nach dem Tode ausführte, teile ich hier die Resultate der Autopsie mit.

I. Aeußere Untersuchung.

Die Leiche ist äußerst abgemagert, der Unterleib grünlich verfärbt; die Haut trocken und ein wenig abschilfernd.

II. Innere Untersuchung.

Die Muskulatur ist blaß, hellrötlich, ziemlich trocken und das subkutane Fettgewebe fast vollständig verschwunden.

1. Cavitas abdominis.

Bei der Oeffnung des Unterleibes zeigt sich das Oment gleichmäßig über die Därme ausgebreitet. Es ist an zahlreichen Dünndarmschlingen festgeklebt und besonders mit einem aus den untersten $^{2}/_{3}$ des Dünndarmes gebildeten Darmpaket zusammengewachsen, welches das kleine Becken und die linke Fossa iliaca ausfüllt und mit einem fibrinopurulenten Exsudat bedeckt ist. Die übrigen Teile des Dünndarmes und Colon liegen vollständig frei im oberen Teil der Abdominalhöhle, — ohne Verwachsungen oder peritonitisches Exsudat.

Es läßt sich keine Hindernis der Darmpassage weder durch scharfe Knickung des Darmes noch durch irgend welche Strikturbildung nachweisen.

Beim Lösen der einzelnen Darmschlingen, was verhältnismäßig leicht gelingt, wird keine Ruptur des Darmes hervorgerufen. Auch das Omentum läßt sich ziemlich leicht von den Därmen lösen.

Auf der Oberfläche des Darmpaketes werden beim genaueren Nachsehen unter der Serosa zahlreiche zirkulär angeordnete Gruppen von gelblich-weißen käsigen Tuberkeln entdeckt. Aehnliche Tuberkeln finden sich in einzelnen, den Darm hie und da aufliegenden und den gleich zu erwähnenden Ulcerationen entsprechenden fibrinösen Pseudomembranen; sonst ist das Bauchfell frei (also keine tuberkulöse Peritonitis).

Schon in der Schleimhaut des Jejunums finden sich vereinzelte Tuberkeln und typische, zirkulär verlaufende tuberkulöse Geschwüre, die weiter unten im Dünndarm größer und häufiger werden, um zuletzt große, ulzerierende Flächen zu bilden, deren Lage den lymphatischen Apparaten entspricht.

Außerhalb der Ulzerationen ist die Schleimhaut stark hyperämisch, katarrhalisch entzündet, hie und da sogar oberflächlich nekrotisiert und von einem grauweißen diphtheroiden Belag bedeckt.

Der Grund der Darmgeschwüre ist an mehreren Stellen deutlich pigmentiert, und es ist in den äußeren Schichten der Darmwand eine starke Proliferation des Bindegewebes jedoch ohne strikturierende Tendenz bemerkbar. Dieser Krankheitsprozeß ist ohne Zweifel älteren Ursprungs.

Im Dickdarm finden sich nur zwei kleinere tuberkulöse Ulzerationen im Colon ascendens, übrigens bietet die Schleimhaut des

ganzen Dickdarmes ein blasses, anscheinend normales Aussehen dar. Die Schleimhaut im S-Romanum und Rektum ist ein wenig hyperämisch.

Im Colon transversum und descendens werden drei gestielte kleine Polypen gefunden.

Sämtliche Mesenterialdrüsen sind bedeutend vergrößert und durch und durch degeneriert.

Ventrikel, Milz und Leber bieten nichts Besonderes dar, speziell lassen sich weder in der Milz noch in der Leber makroskopisch Tuberkeln oder amyloide Degeneration nachweisen.

Die rechte Niere ist von ungefähr gewöhnlicher Größe, zeigt eine feste Konsistenz, ein wenig blasse Farbe, deutliche Zeichnungen und scharfe Abgrenzung der Kortikalis und Pyramiden. In der Nierensubstanz werden kleine weiße durchscheinende Knötchen gesehen. Die Schleimhaut des Nierenbeckens bietet das gewöhnliche Bild einer beginnenden tuberkulösen Entzündung dar; auch die Papillen der Pyramiden sind teilweise angegriffen.

Mikroskopisch läßt sich in der rechten Niere, hauptsächlich in der Kortikalsubstanz eine ziemlich verbreitete rundzellige Infiltration nachweisen, welche teils diffus verbreitet ist, teils in begrenzten Focis und zwar besonders deutlich rings um die Blutgefäße vorkommt. Distinkte Tuberkeln typischer Struktur konnten in den verhältnismäßig wenigen Schnitten, welche untersucht wurden, nicht gefunden werden. Einzelne Stellen in den zentralen Teilen der oben beschriebenen Foci scheinen eine beginnende Degeneration zu zeigen.

Die Schleimhaut des Harnleiters ist normal, und es wird nichts abnormes an der Ureteröffnung in der Blase gefunden.

Die linke Niere ist bedeutend größer als die rechte, die Konsistenz weich und das Aussehen fast gelatinös und halb durchscheinend.

Die Schnittfläche hat eine eigentümliche blaugrünliche Farbe, welche beim Liegen in der Luft bald an Intensität zunimmt.

Ueber der ganzen Oberfläche zerstreut finden sich zahlreiche kleine gelbe Knötchen. Die Grenze zwischen Kortikalis und Pyramiden ist scharf, die Zeichnungen aber ein wenig verwaschen. — Es hat sich, und noch deutlicher wie im rechten Nierenbecken eine auf die Papillen übergreifende tuberkulöse Pyelitis entwickelt; die Kalizes sind vielleicht ein wenig erweitert.

Mikroskopisch werden sehr bedeutende Veränderungen gefunden. Die ganze Nierensubstanz ist der Sitz einer rundzelligen Infiltration, die teils diffus verbreitet ist, teils in dem perivaskulären Bindegewebe mehr abgegrenzte, von erweiterten Gefäßen durchzogenen Herde bildet. Typische Tuberkeln können in dieser Niere nicht nachgewiesen werden und Bakterienfärbungen nach Löffler und Gram sowie Tuberkelbazillenfärbungen gaben in den wenigen in dieser Weise untersuchten Schnitten negative Resultate.

In den Nierenkanälen und vielleicht noch reichlicher in dem benachbarten Bindegewebe und um die Gefäße, besonders wo die Rundzelleninfiltration am stärksten ent-

wickelt ist, werden in Hämatoxylinpräparaten kleine längliche **blaugefärbte** Konglomerate gefunden, die Fragmenten von Zylindern sehr ähnlich aussehen, aber kleiner und weniger scharf konturiert sind und keine bestimmte Struktur erkennen lassen. In ungefärbten in Glyzerinwasser untersuchten Schnittpräparaten besitzen diese amorphen, vorzugsweise in den rundzelligen Infiltraten liegenden Konglomerate eine **violette** Farbe.

Die Schleimhaut der Blase zeigt Hyperämie, diffuse katarrhalische Entzündung und besonders im Fundus zerstreute Ekchymosen.

Nebeniere, Pankreas und Genitalorgane erwiesen sich als normal.

2. Cavitas pectoris.

Am Perikard und Herz ist nichts besonderes zu bemerken. Die beiden Pleurae enthalten keine Flüssigkeit; über den Lungenspitzen einzelne kleine fibröse Verwachsungen. In den beiden Lungenspitzen befinden sich größere Infiltrate.

Das Centrum des linksseitigen hühnereigroßen Infiltrates wird von einer kleinen, bröckelig-käsige Massen und nekrotische Fetzen enthaltenden Kaverne gebildet, in deren Umgebung das Lungengewebe pneumonisch infiltriert und von streifenförmigen, käsigen Herden durchsetzt ist (Peribronchitis tuberculosa). Dieser tuberkulöse Prozeß ist im ganzen nicht weit fortgeschritten und macht den Eindruck, als ob er sich rasch entwickelt habe (mit Tendenz zur Entwickelung einer käsigen Pneumonie).

Das in der rechten Lunge befindliche taubeneigroße Infiltrat besteht aus zerstreuten und aus gruppenweise gehäuften Tuberkeln, die teilweise käsig degeneriert sind. Kavernen kamen hier nicht vor, dagegen zeigte das umgebende Bindegewebe Neigung zur Retraktion. Geringe pneumonische Infiltrate sind nur in der Peripherie der größeren Tuberkelgruppen vorhanden. Das käsig degenerirte Lungengewebe enthält zahlreiche Tuberkelbazillen.

Nur in einzelnen Bronchialdrüsen waren Tuberkel nachweisbar.

Larynx, Trachea und Mundhöhle sind normal.

3. Cavitas cranii

wurde nicht geöffnet.

Diagnose: Tuberculosis intest. ten. et gland. mesent. — Peritonitis circumscripta fibrino-purulenta. — Pyelitis tuberculosa. — Tuberculosis renum praesertim renis sinistr. — Cystitis. — Tuberc. apicum pulmon.

Es handelt sich, kurz zusammenfaßt, im vorliegenden Fall um eine ziemlich akut verlaufende primäre Darmtuberkulose mit zahlreichen Tuberkeln im Jejunum und ausgebreiteten Ulzerationen im Ileum. Im Dickdarm kamen nur unbedeutende pathologische Veränderungen vor.

Die Darmpassage war weder durch Striktur noch in anderer Weise beeinträchtigt.

Außerdem wurde eine sekundäre, cirkumskripte, suppurative Peritonitis nachgewiesen (die Gegenwart von Tuberkeln konnte hier nicht konstatiert werden). Sonst zeigten die Abdominalorgane keine pathologische Veränderungen.

Weiter wurden in beiden Lungen tuberkulöse Veränderungen gefunden, die aber noch nicht sehr verbreitet und offenbar sekundärer Natur waren (vergl. außerdem die Krankengeschichte).

Schließlich waren auch die Harnwege der gleichen Krankheit anheimgefallen, indem tuberkulöse Nierenbeckenentzündung sowie diffuse, wahrscheinlich tuberkulöse Nephritis (in der linken Niere wurden typische Tuberkel gesehen) vorhanden war. Daß die Krankheit ebenfalls hier sekundär war, ließ sich aus dem Aussehen der Organe sowie aus der Krankengeschichte, nach welcher der Harn noch am 6. April eiweißfrei war, schließen.

Sehr bemerkenswert waren vor allem die eigentümlichen Veränderungen der linken Niere, indem die frischen Schnitte eine deutliche blaue Farbe und die mikroskopische Untersuchung blaue (violette) amorphe Ablagerungen in der pathologisch veränderten Nierensubstanz zeigten, während die weniger affizierte rechte Niere keine derartige Anomalien aufweisen konnte.

Der Farbstoff rührte demnach sicherlich nur von der linken Niere her. Es scheint mir daher berechtigt, das Auftreten der Indigurie im vorliegenden Falle in der Weise zu erklären, daß der von vorne herein sehr indikanreiche Harn in der kranken linken Niere wie in einem verstopften Filter zurückgehalten, und das Indikan hier bei saurer Reaktion durch irgend einen, vielleicht mit der tuberkulösen Entzündung in Zusammenhang stehenden Sauerstoffüberträger gespalten und bis zu freiem Indigoblau oxydiert worden ist; — die gleiche chemische Reaktion, die ebenfalls in Gegenwart freier Säure und mit Hilfe eines Oxydationsmittels, aber außerhalb des Organismus ausgeführt, die Grundlage der quantitativen Indikanbestimmung bildet.

XL.

Die Konservierung harnsaurer Niederschläge in Organen, zugleich eine Vereinfachung der sogen. farbigen Konservierungsmethoden.

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität zu Berlin.)

Von

M. Westenhoeffer,

Berlin.

Im Jahre 1893 haben Vater und Sohn Blum die wässerige Lösung des Formaldehyds, das Formol oder Formalin, in die naturwissenschaftliche, speziell zoologische und anatomisch-histologische Technik eingeführt[1]). Bereits in seiner ersten Arbeit wies der jüngere Blum darauf hin, daß das Formaldehyd vermöge seiner Eigenschaften als Konservierungsmittel in Betracht zu ziehen sei und daß auch im Senckenbergschen Institut in Frankfurt a./M. Versuche in dieser Richtung unternommen seien.

In einer Erwiderung an F. Hermann[2]), welcher ein schnelles Auslaugen des Blutfarbstoffes aus den Geweben bei der Formolbehandlung als Nachteil beobachtet haben wollte, betonte Blum[3]) im Gegenteil, „daß es ihm aufgefallen sei, daß Gewebsstücke, welche mit seiner Formollösung (1 : 10) einige Tage vorbehandelt waren und dann in Alkohol behufs Entwässerung eingebracht wurden, in diesem wie frisch aussahen und besonders schön die Blutgefäße hervortreten ließen. Dementsprechend waren im mikroskopischen Bilde die roten Blutkörperchen weit besser in Bezug auf Gestalt und Farbe zu erkennen als bei analogen in Alkohol gehärteten Präparaten."

Mit dieser Erkenntnis war eigentlich schon das Prinzip der Konservierung von Organen mit Erhaltung der Blutfarbe gefunden. Was nun die Versuche im Senckenbergschen Institut betrifft, so habe ich geglaubt, mich danach erkundigen zu sollen, um tunlichst eine

---

1) F. Blum. Das Formaldehyd als Antisepticum. Münch. med. Wochenschrift. 1883. Nr. 32. — I. Blum: Formol als Konservierungsflüssigkeit. Zoolog. Anzeiger. 1893. Nr. 434. — F. Blum: Der Formaldehyd als Härtungsmittel. Zeitschrift f. wissenschaftl. Mikroskopie. 1893. Bd. 10.

2) F. Hermann: Notiz über die Anwendung des Formalins als Härtungs- und Konservierungsmittel. Anatom. Anzeiger. IX. 1894. S. 112.

3) F. Blum: Notiz über die Anwendung des Formaldehyds als Härtungs- und Konservierungsmittel. Anatom. Anzeiger. IX. 1894. S. 229.

vollständige Uebersicht über die verschiedenen Konservierungsmethoden geben zu können und um gewissermaßen das historische Interesse zu befriedigen. Auf eine Anfrage an weiland Herrn Geheimrat Professor Weigert in Frankfurt erhielt ich in liebenswürdigster Weise Auskunft, die ich hier mit seiner Genehmigung wörtlich anführen möchte: „Die allerersten Versuche Isaak Blums wurden an Tieren und Pflanzen des Museums der Senkenbergischen naturforschenden Gesellschaft vorgenommen, aber sehr bald machten auch wir Versuche nach Isaak Blums Vorschrift an unserem Material. Das erste so konservierte Präparat war eine Nebennierenblutung nach Thrombose der Vena suprarenalis (Formol 10 % und dann Alkohol, in dem die Farben wiederkamen). Das Aussehen dieser auch von I. Blum irgendwo demonstrierten Objekte imponierte uns damals gewaltig. Wir waren eben von der bisher geübten einfachen Alkoholbehandlung der (womöglich ausgewaschenen) Präparate her ungemein anspruchslos geworden, und so haben wir denn jahrelang alle unsere Sachen in der von Isaak Blum angegebenen Weise konserviert. Sie halten aber nicht im Entferntesten den Vergleich mit den neueren, nach der Kaiserlingschen Methode konservierten Objekten aus, und so haben wir denn das einfache Blumsche Verfahren längst wieder aufgegeben.“ In einem zweiten Brief teilt dann noch Herr Geh. Rat Weigert mit, daß er die Konservierung mit Formol auf Veranlassung und nach der Vorschrift von I. und F. Blum vorgenommen hat. In Ergänzung dieses Briefwechsels teilte mir Herr F. Blum in Frankfurt a. M. noch Folgendes mit: „Jene Nebennierenthrombose — ich besitze das Präparat noch jetzt — stammt aus dem Anfang Oktober 1893. Es war nicht das erste, sondern nur eines der ersten derartigen Formol-Alkoholpräparate. Leberstücke und Embryonen sind früher von meinem verstorbenen Vater eingelegt und mit Akohol nachbehandelt worden. — Mein Vater hat die Präparate wiederholt im Senckenbergischen Museum und in den Sitzungen demonstriert; eine öffentliche Ausstellung — mit Datum der Bereitung — fand dann in Rom im Frühjahr 1894 gelegentlich der Ausstellung des internationalen medizinischen Kongreßes statt.“

Der erste, der mit der Konservierung von Organen mit Erhaltung der natürlichen Farben Dauererfolge erzielte und anscheinend ohne genauere Kenntnis der Blum'schen Arbeiten mit einer Reihe entsprechender Arbeiten an die Oeffentlichkeit trat, war der Custos des Moskauer Pathologischen Instituts, Melnikow-Raswedenkow. Seine erste vorläufige Mittheilung erschien Anfang des Jahres 1896 in Deutschland[1]), die ausführlichere Abhandlung etwas später in Rußland und in russischer Sprache[2]). Letzterer Umstand zwar zweifellos für die Verbreitung und Würdigung der Melnikow'schen Ergebnisse von

1) Melnikow-Raswedenkow, Ueber das Aufbewahren pathologisch-anatomischer Präparate. Zentralbl. f. Allgem. Pathologie u. pathologische Anatomie. 1896. Bd. VII. No. 2. S. 49.

2) Melnikow-Raswedenkow, Notiz über die Herstellung und Konservierung pathologisch-anatomischer Präparate. Moskauer mediz. Rundschau. 1896. No. 1. S. 82. Zit. nach 3.



großem Nachteil und führte zu allerhand Mißverständnissen, wie er selbst in einer dritten Arbeit[1]), in welcher er eine deutsche Uebersetzung seiner russischen Abhandlung gibt, erklärt. Schon in dieser letzgenannten und noch mehr in einer vierten Arbeit[2]) gibt Melnikow einige Modifikationen seiner Methode an.

Fast gleichzeitig und unabhängig von einander und von Melnikow versuchten Jores[3]) in Bonn und Kaiserling[4]) in Berlin die Frage der farbigen Konservierung mit Erfolg zu lösen. Vier Jahre später gab dann noch L. Pick[5]) eine weitere Modifikation der bisher bestehenden Methoden an.

Ehe ich auf meine eigenen Erfahrungen eingehe, möchte ich der Reihe nach ganz kurz die bisher angegebenen Methoden anführen.

I. Melnikow-Raswedenkow: I. Akt: Das zu konservierende Organ wird in einem gutschließenden Gefäß auf mit konzentriertem Formalin (40 %) getränkter Watte so gelegt, daß die der Betrachtung dienende Fläche nach oben zu liegen kommt, 1—2 Tage lang.

II. Akt: Einbringen des Präparates in Alkohol 95 %. Im Alkohol kehrt die frühere Farbe des Präparates zum Theil wieder.

III. Akt: Aufbewahren des Organs in einer Lösung von Kali acetic. 30,0, Glycerin 60,0 und Aq. destillat. 100,0. Hierbei erhält das Präparat seine volle Farbe wieder, aber nur an der Fläche, welche mit dem Formol nicht in Berührung war; die der Watte zugekehrte Seite bleibt grau oder braun. Die am meisten demonstrativen Präparate wurden nach Alkoholbehandlung in Glyzeringelatine mit Kali acetic. eingeschlossen (Gelatine 100,0; Aq. destillat. 600,0; Glyzerin 700,0; Solut (1 : 2) Kali acet. 350,0). Diese Methode giebt gute Resultate bei kleineren Objekten, von größeren konserviert man am besten Scheiben. Die Härtung geschieht hauptsächlich im Alkohol, wobei man ein Schrumpfen der Teile durch geeignete Manipulationen verhindern muß.

Im Gegensatz zu dieser „trockenen“ Methode kam Melnikow anscheinend unter dem Einfluß von Jores und Kaiserling auch zur Anwendung von „feuchten“ Methoden, indem er 10 %iges Formol mit Zusätzen anwandte, in welches die Organe eingelegt wurden und zwar:

Zusetzung von

a) Gasen: 1. Hydrogen. peroxydat., 2. Hydrogen. sulfuros. (Gasformalinlösung),

---

1) Melnikow-Raswedenkow, Eine neue Konservierunsmethode anatom. Präparate. Ziegler's Beiträge zur pathol. Anatomie etc. XIX. Bd. 1897. S. 172.

2) Melnikow-Raswedenkow, Ueber die Herstellung anatomischer Präparate nach der Formalin-Alkohol-Glyzerin-essigsauren-Salz-Methode. Zentralbl. f. allgem. Pathologie. VIII. Bd. 1897. S. 121.

3) Jores, Die Konservierung anatomischer Präparate in Blutfarbe mittels Formalin. Zentralbl. f. allgem. Pathol. VII. Bd. 1896. S. 134.

4) Kaiserling, Ueber die Konservierung von Sammlungspräparaten mit Erhaltung der natürlichen Farben. Berl. klin. Wochenschr. 1896.

5) L. Pick, Ueber die Methoden, anatomische Präparate naturgetreu zu konservieren. Berl. klin. Wochenschr. 1900. No. 41 u. 42.

b) reduzierenden Substanzen: 1. Hydrochinin, 2. Hydroxylamin, 3. Pyrokatechin (reduzierte Formalinlösung),
c) sauerstoffreichen Reaktiven, z. B. Kali chloric.,
d) essigsauren Salzen: 1. Kali acetic., 2. Natr. acet., 3. Alum. acet., 4. Ammon. acet., 5. Calcium acet., 6. Baryum acet., 7. Magnes. acet., 8. Strontium acet., 9. Niccolium acet., 10. Mangan. acetic.
e) Kombination der Reaktiven aus Gruppe b und c mit Reaktiven der Gruppe d; die empfehlenswerteste ist: Natr. acetic. (4 %), Kal. chlor. (0,5 %) [Salzformalinlösung].

Bei dieser feuchten Methode geschieht die Fixierung und Härtung des Präparats beim 1. Akt. Beim 2. Akt (Alkohol) wird die Farbe wieder hergestellt. Aufbewahrung (3. Akt) wie bei der trockenen Methode.

2. Jores. I. Akt: Härtung in einer Lösung von

1 Teil Chlornatrium
2 Teilen Magnesiumsulfat
2 „ Natriumsulfat
100 „ Wasser, welcher
5 Teile (ev. 10 Teile) 40 %iger Formalinlösung

zugesetzt sind.

II. Akt: Nach genügender Härtung Abgießen der Formalinsalzlösung und Abspülen mit 95 % Alkohol.

III. Akt: Einbringen in 95 % Alkohol bis zur Wiederherstellung der Farbe, ev. bis zur vollständigen Durchtränkung des Objekts.

IV. Akt: Einbringen in eine Mischung von Glyzerin-Wasser zu gleichen Teilen.

3. Kaiserling. I. Akt: Härtung der Organe 24—48 Stunden in einer Lösung von

Formalin	750 cbm
Aq. destillat.	1000 „
Kal. nitric.	10,0 g
Kal. acet.	30,0 „

II. Akt: Einbringen in 80 % Alkohol 12 Stunden, darnach
in 95 % „ 2 „

III. Akt: Aufbewahren in einer Mischung von:

Wasser und Glyzerin $\overline{aa}$ mit Zusatz von 30 Teilen Kal. acet. Sehr zarte Objekte, insbesondere Darm, bleiben in dieser Lösung nur 1—2 Tage und werden in Glyzerin und Wasser $\overline{aa}$ mit etwas absolutem Alkohol (1 : 10) aufgestellt.

In einer zweiten Arbeit modifizierte Kaiserling[1]) sein Verfahren folgendermaßen:

I. Akt: Formalin 200,0 (statt 75 % nur noch 20 %)

Aq. destillat.	1000,0	1 bis mehrere Tage
Kali acet.	30,0	
Kal. nitric.	15,0	

1) Virchows Archiv. Bd. 147. S. 390.

II. Akt: Alkohol 80—90—95% bis 24 Stunden.

III. Akt: Glyzerin 400,0
Kal. acet. 200,0
Aq. destill. 2000,0

Gegenwärtig wird es folgendermaßen gehandhabt:

I. Brunnenwasser 4000,0
40% Formol 800,0
Kal. acet. 85,0
Kal. nitric. 45,0
II. Alkohol
III. Aq. destillat. 9000,0
Kal. acet. 2000,0
Glyzerin 3000,0

Kaiserling betont ausdrücklich, daß diese Rezepte nicht schematisch angewandt werden dürfen, sondern, daß man den Umständen nach modifizieren müsse.

4. L. Pick. I. Akt: Härtung bis 4 × 24 Stunden in
100 cbm destillirt. Wasser
50 „ Formalin
50 g Sal. Carolin. factit.

Wechseln der Flüssigkeit nach den ersten 24 Stunden, Anbringen von Einschnitten am Organe.

II. Akt: 80—85% Alkohol 10—12 Stunden.

III. Akt (Schlußlösung): 9000 ccm Aq. destillat.
5400 „ Glyzerin
2700 g Natr. acetic.

Allen diesen Methoden ist im Wesentlichen ein Verfahren in drei aufeinanderfolgenden Akten gemeinsam, allen ist vor allen Dingen gemeinsam erstens Formaldehyd, zweitens Alkohol und drittens Glyzerin. Ob schon im ersten Akt wie bei Joers, Kaiserling und Pick dem Formalin Salze zugesetzt werden oder nicht, wie bei Melnikow, ob im letzten Akt dem Glyzerinwasser Kal. oder Natr. acetic. zugesetzt wird wie bei Melnikow, Kaiserling und Pick oder nicht, wie bei Jores, ist für das Prinzip der Konservierung ganz gleichgiltig; bei genügender Sorgfalt wird man bei allen diesen Methoden, wie Melnikow schon hervorgehoben hat, gute Resultate erzielen.

Die Untersuchungen der genannten Autoren haben nun ergeben, daß bei der Behandlung mit einfachen dünnen Formalinlösungen bis zu einem gewissen Grade ein Teil des Blutfarbstoffes ausgelaugt werde und damit also jenen Einwand Hermanns Blum gegenüber bestätigt. Freilich bleibt noch hinreichend genug Blutfarbstoff übrig, um, wie Blum betont, ganz besonders schön die Gefäße hervortreten zu lassen. Dieser Umstand war es wohl auch, der die Untersucher zunächst dahinführte, zu der Formalinlösung Blutkörperchen erhaltende Salze zuzusetzen, wie Jores angibt. Auch Kaiserling verbesserte zunächst aus gleichen Gründen die Joressche Flüssigkeit, indem er Kochsalz, Natrium- und Magnesiumsulfat als nicht so geeignet hielt, das Blut

zu konservieren, als Kal. nitric. und Kal. acet. Erst Puppe zeigte durch spektroskopische Untersuchungen deutlich, daß durch den Zusatz der Kaiserlingschen Salze zur ersten Lösung der Umschlag des im Formalingemisch entstandenen sauren Hämatins in alkalisches Hämatin in Alkohol leichter und mit leuchtenderer Farbe erfolge.

Auch betonte Kaiserling später in der Diskussion über Picks Methode[1]), daß es nicht darauf ankomme, die Form der roten Blutkörperchen zu erhalten, sondern lediglich die Farbe, daß die Salzlösungen ferner ein besseres Diffusionsverhältnis schüfen zwischen Organ und Lösung.

Auf eine eingehende Besprechung und kritische Beleuchtung der Vorzüge oder Nachteile der einzelnen Methoden kann ich um so eher verzichten, als die Literatur über diesen Gegenstand eine beschränkte und zudem mehrfach zusammengetragen ist, so zuletzt in der Arbeit Picks und sie außerdem den Interessenten hinlänglich bekannt sein dürfte. Nur hervorheben möchte ich noch, daß von den bis jetzt angewandten „feuchten“ Methoden die Picksche auch nach dem Urteil Kaiserlings die billigste ist.

Ich wende mich nunmehr zu meinen eigenen Untersuchungen, die ich so darstellen möchte, wie sie sich selbst allmählich entwickelt haben[2]). Die Veranlassung, mich mit diesen Dingen zu beschäftigen, erhielt ich lediglich durch den Umstand, daß wir eines Tages bei der Sektion eines Gichtkranken wieder mit Bedauern erfahren mußten, daß es nicht gelingt, harnsaure Niederschläge farbig zu konservieren. Melnikow gibt zwar an, daß er einen Harnsäure-Infarkt (nähere Angaben und mikroskopische Untersuchungen sind nicht gemacht) ein Jahr lang in seiner Sammlung konserviert habe. Kaiserling gesteht ein, daß ihm außer gelbem Ikterus auch die Konservierung der Harnsäure nicht geglückt sei, obwohl er es, wie ich von ihm persönlich erfahren habe, nach allen Methoden, auch nach der Melnikowschen versucht hat. Melnikow gibt übrigens auch an, daß ihm die Konservierung des gelben Icterus mittelst Hydrochinon geglückt sei (drei Monate lang beobachtet).

Daß die im flüssigen Formol stets kurze Zeit nach der Herstellung enthaltene freie Ameisensäure die Ursache für die Auflösung der harnsauren Niederschläge sei, war längst bekannt. Es kam darauf an, diese Säure auszuschalten. Ich versuchte dies zunächst in genau derselben Weise wie Melnikow und Kaiserling, indem ich die betreffenden Organe — ich benützte zu diesen Versuchen fast ausschließlich die Harnsäureinfarkte der Neugeborenen (schon aus Mangel an gichtischen Organen) — in einem Gazenetz über mit reinem, frischem (40proz.) Formol getränkter Watte in einem geschlossenen Gefäße aufhing. Nach 4—6 Stunden hatten die Nieren ihre rote Farbe in eine graurötliche umgewandelt. Sofort wurden die Nieren in 93proz.

---

1) Verhandlungen der Berl. med. Gesellsch. vom 24. Mai 1900. Berl. klin. Wochenschr. 1900.

2) Ein kurz zusammengefaßtes Referat über dieselben habe ich bereits auf der außerordentlichen Tagung der deutschen Pathol. Ges zu Pfingsten in Berlin gegeben.

Alkohol übergeführt, in dem sie bis zur Durchhärtung blieben. Dann brachte ich sie in reines Glyzerin. Eine Anzahl von Nieren verloren ihre Infarkte schon in den Formoldämpfen, eine andere nur zum Teil, den Rest im Alkohol und einige wenige hielten sich im Glyzerin. So hergestellte Präparate hatte ich auf der Lehrmittelausstellung, die im Sommer 1902 vom Kultusministerium in Berlin veranlaßt worden war, im Rahmen der Ausstellung des Patholog. Instituts ausgestellt[1]). Aber auch bei dieser Methode verschwanden die Infarkte allmählich und in der Regel war nach $^1/_2$ Jahre nichts mehr davon zu sehen. Auch ein Einschluß der Organe in Gelatine und Aufbewahrung in Alkohol, wobei die Farbe sich lange Zeit gut erhielt, und in Glyzerin hinderte nicht das Verschwinden der Infarkte. Es mußte also noch irgend eine Säure vorhanden sein, welche die Lösung bedingte. Zunächst zeigte es sich, daß das Glyzerin, in dem das Organ lag, einen blauen Lackmusstreifen rot färbte, auch bei Versuchen mit chemisch reinem, frisch bezogenem Glyzerin trat das gleiche ein, ja der blaue Lackmusstreifen färbte sich sogar rot in unbenutztem, von Schering als chemisch rein bezogenem, gut verschlossenem, aber dem Lichte ausgesetzten Glyzerin. Der um Rat gefragte Chemiker, dem das Letztere zunächst ebenfalls etwas überraschend war, erklärte schließlich, daß bei Bestrahlung des Glyzerins durch Sonnenlicht Oxydationsvorgänge und infolgedessen Spuren von Säuren entstünden, zu deren Bindung er mir Magnesia usta vorschlug. Aber auch nach Zusatz von Magnesia erhielt ich keine besseren Resultate. Es lag somit der Gedanke nahe, daß in dem Organ selbst Säuren gebildet würden, wodurch die Lösung der harnsauren Salze erfolge. Und weiter lag die Möglichkeit vor, daß diese Säure vielleicht die durch die Formoldämpfe in den Gewebssäften gebildete Ameisensäure sei, welche bei der Diffusion in das umgebende Medium die Harnsäuresalze löse. Eine von unserem chemischen Assistenten, Herrn Dr. Neuberg, gütigst vorgenommene Untersuchung des Glyzerins, in welchem eine solche Kinderniere einen Monat lang gelegen hatte, ergab die Anwesenheit von reichlich freier Ameisensäure, zu deren Bindung er mir Quecksilberoxyd empfahl. Dieses Mittel erwies sich als durchaus geeignet, die Lösung der harnsauren Salze zu verhindern.

Ich wende nunmehr zur Konservierung der sogenannten Harnsäureinfarkte der Neugeborenen, der sauren harnsauren Niederschläge in den Nieren und Gelenken von Gichtikern folgende **„Formoldampf-Methode“** an:

I. Akt: Die Organe werden, wie oben beschrieben, auf ein über feuchten Formoldämpfen (im Gegensatz zu den bei Räucherung mit Pastillen entstehenden trockenen) in geschlossenem Kasten angebrachtes Gazenetz gelegt, die wichtige Seite nach oben, bei Harnsäureinfarkten der Neugeborenen nicht länger als 4 Stunden, bei Gichtpräparaten 12 Stunden. Auf alle Fälle müssen die Präparate herausgenommen werden, sowie sich Zeichen einer Harnsäurelösung (Undeutlichwerden) bemerkbar machen.

1) Katalog der Ausstellung S. 14. Verlag von Aug. Scherl, Berlin.

II. Akt: Härten in 93proz. Alkohol, dem auf Watte etwas Quecksilberoxyd zugesetzt ist, auf die man das Präparat legt, Hauptseite nach oben. Die Härtung ist bei den kleinen Nieren in spätestens 24 Stunden erreicht, eventuell kann man durch einen zweiten Flachschnitt nachhelfen.

III. Akt: Aufbewahren in Glyzerin. Auf dem Boden des Gefäßes bringt man, mit einer entsprechenden Fließpapierscheibe zugedeckt, etwas Quecksilberoxyd und legt außerdem noch ein kleines Leinewand- oder Fließpapierbeutelchen mit Quecksilberoxyd allein oder mit Quecksilberoxyd und Magnesia usta $\widetilde{aa}$ (nach Schätzung) gefüllt hinein. Gichtnieren und Gichtgelenke werden nach der Alkoholhärtung zunächst 24 Stunden in reines Glyzerin gebracht, dann je nach der natürlichen Transparenz in Glyzerinwasser, meistens Glyzerin 2 Teile, Wasser 1 Teil, dem in gleicher Weise nur entsprechend mehr Quecksilberoxyd und Magnesia usta zugesetzt ist.

Der Zusatz von Harnsäure, den Pick[1]) kürzlich vorgeschlagen hat, der übrigens auch schon von Kaiserling versucht worden ist, dürfte auf die Dauer keine guten Resultate geben, weil das saure harnsaure Natron sich in Harnsäure löst. Im übrigen hat Kaiserling in privaten Gesprächen schon darauf hingewiesen, daß die harnsauren Niederschläge der Gichtiker sich vielleicht deswegen leichter konservieren lassen, wenigstens scheinbar, weil sehr oft neben ihnen Kalkinfarkte bestehen. Es kann in solchen Fällen also nur die mikroskopische Untersuchung über das Gelingen der Methode Aufschluß geben.

Was nun die Haltbarkeit meiner Methode betrifft, so besitze ich 6 halbe Kindernieren mit den ziegelroten Infarkten in gänzlich unveränderter Weise seit dem 16. Januar dieses Jahres. Bei meiner früheren Methode (ohne Quecksilberoxyd) wären die Infarkte längst verschwunden oder doch nur noch in Spuren vorhanden. Bei diesen Präparaten zeigt sich nicht die geringste Neigung zum Verschwinden der Infarkte, sie sind noch genau so vorhanden wie bei der Sektion und heben sich scharf und leuchtend ab von dem in seinen natürlichen Farben konservierten Gewebe. Was meine Gichtpräparate angeht, so hatte ich überhaupt nur 2 Nieren mit sehr spärlichen Gichtherden. Diese Nieren sind jetzt ein Jahr alt, waren bis vor $^1/_4$ Jahr lediglich mit Hülfe der Magnesia usta konserviert und zeigten an der Schnittfläche bereits deutliche Abnahme der Gichtherde. Ich habe dann die Nieren zerschnitten und diejenigen Abschnitte, in denen noch Gichtherde saßen, in frisches Glyzerin mit Zusatz von Quecksilberoxyd gebracht. Dieselben haben sich bisher unverändert in blendender Weiße erhalten. Daß es sich aber tatsächlich um harnsaure Ablagerungen handelte, habe ich durch mikroskopische Untersuchungen

1) Diskussion zu Littens Vortrag über Amyloiderkrankung der Niere bei Gicht in der Berl. med. Ges. Berl. klin. Wochenschr. No. 19. 1904. — Brieflich teilt Pick mir mit, daß sich die Gichtherde, auch mikroskopisch, bis heute gut gehalten haben, also schon etwa 8 Monate lang. Doch ist auch diese Zeit noch zu kurz, um definitiv zu urteilen, da auch in meinen Gichtnieren mit Magnesia-Zusatz noch nach 1 Jahre die Herde sichtbar waren.



jetzt nach 1 Jahr festgestellt. Man sieht wunderschöne große und kleine Kristalle, daneben auch Kalkinfarkte. Die Gefäße sind gefüllt mit in ihrer Form ausgezeichnet erhaltenen roten Blutkörperchen.

Ich möchte bei dieser Gelegenheit ganz besonders darauf hinweisen, daß wir mit dieser Methode vielleicht auch eine wesentliche Bereicherung unserer histologischen Konservierungsmethoden zu mikroskopischen Zwecken erfahren, indem es nunmehr gelingen dürfte, sowohl die Harnsäureinfarkte der Neugeborenen, als auch die gichtischen Erkrankungen der Nieren und Gelenke so zu präparieren, daß man im gehärteten und gefärbten histologischen Präparat die harnsauren Ablagerungen sieht neben einer tadellosen Kernfärbung und der in ihrer Form und Farbe sehr gut erhaltenen roten Blutkörperchen. Ich habe bis jetzt mit meinem geringen Material noch keine genügende Erfahrung sammeln können über die Art und Weise, wie man am besten eine bei der mikroskopischen Technik etwa eintretende Lösung der Harnsäure vermeiden kann, nur soviel glaube ich sagen zu können, daß, abgesehen natürlich von Säuren und Alkalien, Wasser und Wärme vor allem schädlich sind und daß man solch Präparate am besten in Celloidin einbettet und bei der Färbung mit Hämalaun nur kurz wässert. Aus der Glyzerinaufbewahrungsflüssigkeit bringt man sie am besten gleich in 80proz. Alkohol, dann in absoluten Alkohol.

Im übrigen will ich nicht verschweigen, daß man oft genug trotz größter Sorgfalt mit der Konservierung der Harnsäureinfarkte der Neugeborenen Mißerfolge haben wird. Die Salze lösen sich oft in ungemein kurzer Zeit, ehe man es verhindern kann, besonders oft im Alkohol. Ich würde vorschlagen, in solchen Fällen auf eine völlige Durchhärtung zu verzichten und das Organ aus dem Alkohol möglichst rasch, oft vielleicht schon nach 1—2 Stunden in Glyzerin zu bringen. Es wird das ja freilich für die Erhaltung der mikroskopischen Struktur unter Umständen schädlich sein, aber man kann auf diese Weise wenigstens in den meisten Fällen den Harnsäureinfarkt erhalten. Die rote Farbe des Gewebes pflegt dabei etwas dunkler und die einzelnen Nierenabschnitte, z. B. die Grenze zwischen Mark- und Rindensubstanz, weniger scharf zu werden, doch sind die Präparate zu Demonstrationszwecken ganz brauchbar, insbesondere heben sich die Infarkte scharf von der Umgebung ab.

Diese leichte Lösung der Infarkte wird zweifellos begünstigt, wenn die Organe zu lange nach der Sektion herumliegen und viel mit Wasser in Berührung kommen, vielleicht auch dann, wenn bereits im Leben eine Lösung im Beginn war. Zum guten Gelingen der Konservierung gehört es daher, daß die Organe möglichst frisch aus der Leiche in die Formoldämpfe kommen und nicht mit Wasser abgespült werden, ich habe es vorteilhaft gefunden, wenn sie sehr feucht waren, sie mit einem Tuche abzutrocknen. Je mehr Säure aus dem Organ in das Glyzerin übertritt, umsomehr verändert sich die Farbe des Quecksilberoxyds. Dieses ist ein grobkörniges, gelbes Pulver. Bei der Anwendung wird dasselbe fein pulverisiert. Durch die Säureeinwirkung wird das gelbe Quecksilberoxyd umgewaudelt in metallisches Quecksilber in feinster Verteilung, was sich durch das Auftreten einer

grau-schwärzlichen Färbung (z. B. wie die der grauen Salbe) bemerkbar macht. Wenn der größte Teil des gelben Pulvers in dieser Weise verändert ist, muß das Glyzerin und das Quecksilberoxyd erneuert werden, da sonst die Infarkte rettungslos verloren gehen.

Es lag nahe, die bei dieser Methode gewonnenen Erfahrungen auf die Konservierung im Allgemeinen anzuwenden. Sehen wir vom Quecksilberoxyd und von der Magnesia ab, die ja nur bei ganz besonderer Indikation angewandt werden, so gelingt es nach dieser Methode leicht, Organe zu konservieren, die in ihren Farben in nichts zurückstehen hinter den mit den üblichen Methoden konservierten. Das Verfahren nähert sich ja auch dem von Melnikow empfohlenen und war auch in seinem ersten Akt von Kaiserling anfangs angewandt worden, nur mit dem Unterschied, daß Kaiserling bereits im Formaldehyddampf die Härtung vornahm. Darauf führe ich es zurück, daß ihm bei der Melnikowschen und dieser Methode des Aufhängens „beinahe ein Drittel der Präparate weniger oder gar nicht gelang." Bei meiner Methode geschieht die Härtung in Alkohol, den man durchaus nicht höher als 80 proz. nehmen muß. Bei gewissen Präparaten darf man sogar nicht über 50—60 % hinausgehen, nämlich bei allen Organen, wo es darauf ankommt, den Fettgehalt zu erhalten. Hier müssen eben die Organe etwas länger in Alkohol liegen, was ihnen nichts schadet, eventuell hilft man sich mit weiteren Einschnitten, die man natürlich so anlegt, daß das Präparat nicht ruiniert wird. In der Regel ist das Präparat als genügend gehärtet zu betrachten, wenn sich von einer neu angelegten Schnittfläche kein flüssiger Blutfarbstoff mehr herausdrücken läßt. Das Organ ist dann auch noch nicht wesentlich geschrumpft, kaum bemerkenswert überhaupt, und wenigstens manchmal noch ziemlich weich und biegsam. Auch hier hat mir die nach 1 Jahr vorgenommene mikroskopische Untersuchung den Beweis einer ausreichenden Fixierung erbracht, indem Zellkerne, Blutkörperchen und das Gewebe überhaupt ausgezeichnet erhalten und gut färbbar waren.

Ich habe nun mit der Formoldampf-Methode etwa 100 Präparate mit gutem Erfolg konserviert, allerdings muß ich hierbei eine Einschränkung machen: gelben Ikterus kann ich mit der Methode auch nicht erhalten und bis jetzt ist es mir nicht in befriedigender Weise gelungen, Magen und Darm gut zu konservieren; hier leistet Kaiserlings Verfahren, das ich in unserem Institut zum Vergleiche heranziehen konnte, mehr. Dagegen gelingen sämtliche anderen Organe mit den in ihnen vorkommenden pathologischen Prozessen ganz ausgezeichnet, ja in zwei Punkten glaube ich, leistet die Methode mehr als die übrigen, wenigstens als die Kaiserlingsche, das ist in der Konservierung von Hämoglobininfarkten- und Speckgerinseln bei Malaria und in der Konservierung von feinsten Kalkniederschlägen, sei es nun in den stecknadelspitzkleinen verkalkten Nierencysten, sei es in den verkalkten kleinsten Gehirnarterien. Die Nieren bei Schwarzwasserfieber erhalten unverändert, ebenso wie die Blut- und Speckgerinsel des Herzens ihre braune Farbe und die kleinsten Gehirnarterien bleiben

als kleine Borsten auf der Kante der Schnittfläche stehen, ähnlich einem unrasierten Kinn. Das ist umsomehr von Bedeutung, als schon die zu histologischen Zwecken gebräuchliche 4 proz. Formollösung feinere Verkalkungen ohne weiteres in wenigen Tagen auflöst, sodaß nichts mehr davon sichtbar ist.

Aber auch sonst bleiben bei dieser Methode die feinsten Farbenunterschiede erhalten, z. B. heben sich bei brauner Induration der Lunge die braunschwarzen hämorrhagischen Infarkte scharf ab, es heben sich alte und frische Infarkte gut von einander ab. Auch die Farbe des Eiters bleibt ausgezeichnet erhalten, wie ein Präparat eines Gehirnabszesses zeigt, das als Musterpräparat von Herrn Geheimrat Passow auf dem diesjährigen Otologenkongreß gezeigt wurde.

Sehr schön werden auch Knochen konserviert, besonders Rachitis und Syphilis, aber auch Tumoren und Veränderungen des Marks.

Außerdem fiel mir ganz besonders auf, daß der Blutfarbstoff nicht einfach eine gleichmäßige braunrote Farbe annimmt, z. B. bei Blutungen, sondern daß auch hierbei dieselben feinen Nüancierungen erhalten bleiben, wie wir sie in der Leiche finden. Das zeigt sehr schön ein Präparat von Pachymeningitis haemorrhagica int. und eines mit derselben Affektion bei bestehender Karzinomatose der Dura mater.

Am besten Aufschluß über die Leistungsfähigkeit der Methode gibt eine Aufzählung der wichtigsten Präparate, die ich auf dem diesjährigen Frühjahrs-Kongreß der deutschen pathologischen Gesellschaft gezeigt habe und die, soweit ich aus privaten Gesprächen und der Diskussion entnehmen konnte, allgemeinen Beifall gefunden haben. Die Präparate stammen sämtlich aus den letzten 26 Monaten und haben sich bis heute unverändert gehalten:

Schädel.

1. Frühzeitige Synostose der Kranznaht.
2. Sarkommetastase beim Kind.

Gehirn.

3. Haemorrhagia cerebri.
4. Gehirnabszess.
5. Eitrige Meningitis.
6. Verkalkung der kleinsten Gehirnarterien.

Dura mater.

7. Pachymeningitis haemorrhag. product. int.
8. „ „ carcinomatosa.

Herz.

9. Endocarditis polyposa mitralis.
10. Septische Infarkte des Herzmuskels.

Lungen.

11. Braune Induration.
12. „ „ mit hämorrhag. Infarkten.

13. Hämorrhag. Pneumonie bei Syphilis.
14. Punktförmige Blutungen der Pleura.
15. Kinderlungen mit verkalkten Bronchialdrüsen.
16. Chorionepitheliom-Metastasen.

Milz.

17. Cyanot. Induration.
18. Anämisch-nekrotischer Infarkt.

Nieren.

19. Harnsäure-Infarkte von Neugeborenen.
20. Gichtnieren.
21. Akute parenchymat. Nephritis.
22. Chronisch parenchymat. Nephritis.
23. Vikariierende Hyperplasie einer Kinderniere mit schwerer Verfettung.
24. Hämorrhag. Nephritis.
25. Hämorrhag. Nephritis mit Ikterus (Sepsis).
26. Methämoglobininfarkte b. Malaria.
27. Gallenfarbstoffinfarkte.
28. Septische Infarkte.

Leber.

29. Cyanotische Atrophie.
30. Krebsmetastasen und cyanotische Atrophie.
31. " " cyanotischer Infarkt.
32. Leukämische Lymphome.
33. Gallengangsabszesse.

Darm.

34. Malignes Adenom des Rektums.
35. Epityphlitis necrotica haemorrhagica.
36. Varicen der Venen des Darms.

Knochen und Gelenke.

37. Arthritis urica.
38. Osteochondritis syphilitica.
39. Rachitis.
40. Sarkommetastasen bei einem Kind.
41. Rotes Knochenmark bei Lebercirrhose.

Haut.

42. Tuberkulose-Impfstelle auf dem Rücken eines Kaninchens.
43. Stichwunde der Haut.
44. Pemphigus foliaceus.
45. Ein totgeborenes maceriertes Kind.

Blut.

46. Blutgerinsel aus dem Herzen bei Malaria.

Sowohl Melnikow wie Puppe und Pick sind der Meinung, daß wohl in absehbarer Zeit eine Vereinfachung und Verbilligung der Konservierungsmethoden eintreten könnte.

Puppe sagt: „Wir sind imstande, in Blut, in welchem durch Formaldehyd saures Hämatin entwickelt wurde, allein durch Alkohol eine Modifikation des Hämatin zu bilden, die sich makroskopisch und spektroskopisch verhält wie das alkalische Hämatin. Die Konsequenzen, die sich hieraus bezüglich des Konservierungsverfahrens mit Erhaltung der natürlichen Farben ergeben dürften, betreffen einmal die Kompliziertheit der verschiedenen Mischungen. Wesentlich sind eine Formaldehydlösung und Alkohol, um eine Erhaltung der Eigenfarbe (Formaldehyd), eine Umwandlung des Blutfarbstoffs in eine dauerhafte und dem Oxyhämoglobin nicht unähnliche Modifikation, das alkalische Hämatin (Formaldehyd + Alkohol) und eine teilweise Erhaltung der Transparenz zu bewirken (Formaldehyd). Wir unterstützen die Umwandlung des Blutfarbstoffes in das alkalische Hämatin sicher durch Alkalien, wie das Kalium aceticum, nicht unbeträchtlich, und wir produzieren weiter einen möglichst hohen Grad von Transparenz, durch welche die Intensität der Blutfärbung noch mehr gehoben wird, durch Glyzerin. Ob sich aus diesen Resultaten Konsequenzen auch in praktischer Beziehung im Sinne einer Vereinfachung des Verfahrens ergeben werden, muß die Zukunft lehren."

Ich glaube, daß die Formoldampfmethode eine erhebliche Vereinfachung des bisherigen Konservierungsverfahrens darstellt. Aber noch während der Kongreßtage bin ich auf eine noch einfachere Methode gekommen, indem ich anstelle des Formoldampfes eine Formollösung ohne jeden Zusatz anwende. Der Gedankengang, der mich hierzu führte, ist folgender:

Im Formoldampf muß zwischen den Dämpfen und den Gewebssäften des Organs eine physikalische Bindung eintreten d. h. die Dämpfe werden einfach von den Säften absorbiert und wirken dann naturgemäß als flüssiges Formol auf die Gewebe. Ich weiß nun nicht, wie stark eine solche Absorption ist. Sie kann nicht sehr groß sein, da sonst die Harnsäureinfarkte schneller gelöst würden, sie muß aber vorhanden sein, da ja in dem Aufbewahrungsglyzerin ziemlich reichlich Ameisensäure gefunden wurde. Was war einfacher, als zu versuchen, ob nicht eine ganz dünne Lösung von Formaldehyd bereits imstande sei, die gleiche Wirkung zu üben, wie die Dämpfe, wie die 1. Kaiserlingsche, die 1. Joressche, die 1. Picksche Lösung?

Gleich die ersten damit unternommenen Versuche, die ich ebenfalls auf dem Kongreß zeigte, bestätigten die theoretischen Ueberlegungen. Die Versuche wurden, da ich durch die Tätigkeit auf dem Kongreß und durch meinen Dienst im Institut gerade in jenen Tagen sehr beschäftigt war, sehr flüchtig, gewissermaßen nur in den Pausen angestellt. Aber trotzdem fanden auch diese Präparate, ein Magen mit cyanotischem Katarrh, eine syphilitische Aorta, eine skoliotische Aorta, ein Herz mit Aortenstenose und Atheromatose der Aorta, eine Lunge mit schiefriger Induration und Kalkherden in der Spitze, eine Mastitis cystica — Beifall. Mir war dabei am meisten auffallend,

daß der Magen, der mir mit der Formoldampfmethode sicher nicht so gut gelungen wäre, ganz ausgezeichnet seine charakteristischen Merkmale zeigte.

Das Verfahren ist das denkbar einfachste: I. Akt: 2 proz. Formollösung 1 Tag. Dabei wird die Oberfläche der Organe grau, graubräunlich, die Organe bleiben völlig weich, aus den Geweben läßt sich allenthalben reichlich flüssiges Blut ausdrücken. II. Akt: Härtung in Alkohol 80—90%. Bei voluminösen Organen werden der Hauptschnittfläche parallel ein oder mehrere neue Schnitte angelegt. Die Organe bleiben in Alkohol bis zur Härtung. Die natürliche Farbe kehrt zum größten Teil wieder. III. Akt: Reines Glyzerin eine bis mehrere Stunden, bis die Farbe leuchtend und ganz natürlich ist. IV. Akt: Aufbewahren in Glyzerin-Wasser in dem Verhältnis, daß die natürliche Transparenz erhalten wird, meistens im Verhältnis von 2 : 1., bei Haut auch $\overline{aa}$. Im übrigen gelten dieselben Regeln wie bei der Formoldampf-Methode. Den Einwand, den man erheben könnte, den Kaiserling dem Joresschen Verfahren gegenüber erhoben hat, daß der Blutfarbstoff ausgelaugt würde, kann ich für diese Methode nicht gelten lassen, da die Organe nicht so lange im Formol bleiben, daß nennenswerte Mengen ausgelaugt würden; auch haben die Präparate und die Konservierungsflüssigkeiten nichts von solchem Auslaugen gezeigt. Vielleicht kommt man mit noch dünneren Lösungen aus, doch ist, eben um ein Auslaugen zu verhindern, eine leichte Anhärtung der Oberfläche ganz wünschenswert, wie es bei der 2proz. Lösung geschieht.

Ueber diese Modifikation, welche nichts anderes als das Blumsche Verfahren nur mit dem Zusatz des Glyzerins darstellt, habe ich nach dem Gesagten noch nicht genügend Erfahrung, um ein definitives Urteil abgeben zu können.[1]) Wenn ich sie demnach noch nicht zur Konservierung wertvoller Präparate empfehlen kann, sondern dabei noch auf die früheren oder die Formoldampf-Methode verweisen muß, so kann ich sie doch wegen ihrer Einfachheit und Billigkeit (alle Lösungen können wochenlang gebraucht werden, wenn man von Zeit zu Zeit schätzungsweise den Verlust durch Verdunsten etc. durch Nachfüllen ausgleicht) zu folgendem, sehr wichtigen Zwecke empfehlen:

Der Unterricht im demonstrativen Kurs leidet im Sommer nicht nur in kleinen Universitäten mit geringem und darum wertvollerem sondern auch in großen Universitäten mit großem Material daran, daß septische Organe oft schon in fauligem Zustand zur Sektion gelangen und dann noch, trotz Aufbewahrung auf Eis, ungemein rasch, oft schon wenige Stunden nach der Sektion durch Fäulnis so verändert werden, daß sie einfach nicht mehr geeignet sind, ein einwandfreies Bild der Affektion zu geben, ganz abgesehen von dem Gestank, den sie verbreiten. In südlichen Ländern muß eine derartige Kalamität, da sie viel längere Zeit andauert und in manchen Gegenden überhaupt

1) Weitere Versuche haben mittlerweile ergeben, daß diese Methode die bisher gebräuchliche und die Formoldampfmethode nicht ersetzen kann. Die Farben werden nicht so schön und leuchtend, doch gelingen auffallenderweise gerade Magen- und Darmpräparate hierbei am besten.



die Regel darstellt, direkt ein Hindernis für einen vollständigen Unterricht abgeben. In den ersten Tagen des Juni nun erlebten wir einen solchen Fall. Es handelte sich um eine diphtherisch-nekrotisch-eitrige Pyelonephritis, Ureteritis, Urocystitis bei einem Manne. Die Organe, um die sich hier das Hauptinteresse drehte, kamen bereits faulig aus der Leiche. Der demonstrative Kurs, zu dem die Organe aufbewahrt werden, war erst in drei Tagen fällig. Es war gänzlich ausgeschlossen, die Organe bis dahin in einem Zustand zu erhalten, der die pathologischen Veränderungen so zeigte, wie sie in Wirklichkeit waren. Das Präparat sollte also begraben werden. Ich erlaubte mir nun, meinem Chef, Herrn Geh.-Rat Orth den Vorschlag zu machen, das Präparat nach der modifizierten Blumschen Methode flüchtig zu konservieren, d. h. es einen Tag in 2 proz. Formollösung, 2 Tage in Alkohol zu bringen und es am 3. Tag, eine Stunde vor Beginn des Unterrichts flüchtig durch Glyzerin zu ziehen. Eine gründliche Härtung brauchte ja nicht vorgenommen zu werden, da das Präparat kein Sammlungspräparat werden und nach dem Kurs vernichtet werden sollte. Dieser Versuch gelang, wie ich erwartete, sehr gut, ja die bei der Sektion schon vorhandenen kadaverösen Veränderungen waren ebenfalls verschwunden, sodaß sich das Präparat sogar noch besser präsentierte, als es bei der Sektion gefunden wurde. Unnatürlich war dabei nur die Veränderung, die das Präparat durch die Härtung erlitten hatte, es hatte nicht mehr seine natürliche Konsistenz. Der Hauptsinn des Pathologen aber, das Auge, sah das, was es sehen sollte. Bei einem zweiten ähnlichen Fall gelang die Konservierung so gut, daß das Präparat für die Sammlung aufgehoben wurde.

Ich brauche wohl über die Vorteile dieses Verfahrens keine Worte zu verlieren. Es kostet so gut wie nichts, da man ja die vorhandenen Konservierungsflüssigkeiten lange wiederholt benutzen kann, zum mindesten den Alkohol und das Glyzerin, während ich allerdings bei dem fauligen Zustande solcher Organe empfehlen möchte, die 2 proz. Formollösung, die natürlich mit Brunnenwasser hergestellt wird, frisch zu bereiten. Ganz besonders dürfte sich dieses Verfahren im Sommer auch für solche Institute empfehlen, die auf Zuschickung des Materials von außerhalb angewiesen sind. Hier würde es sich vielleicht noch einfacher empfehlen, beim Versand zwischen die Organe mit dünner Formollösung getränkte Watte zu legen und am Bestimmungsorte die Organe für kurze Zeit (es genügen wenige Stunden) in Alkohol zu bringen, um die Farbe wiederkehren zu lassen. Doch müßte ein derartiger Modus erst ausprobiert werden.[1])

Noch in einer anderen Hinsicht kann die Formoldampfmethode angewandt werden, nämlich zur Konservierung forensisch wichtiger Präparate, eventuell ganzer Leichen oder größerer Leichenteile. Ich denke dabei nicht an Sammlungspräparate derselben Art wie die

1) In der Tat hat sich auch letzteres Verfahren ausgezeichnet bewährt, wie ich bei Sendungen aus Tübingen und aus Charlottenburg feststellen konnte. Die Präparate waren in Formol konserviert und in feuchter Formolwatte verpackt an mich geschickt worden. Sie zeigen nach der Weiterbehandlung heute das Aussehen von Anfang an farbig konservierter Präparate.

in pathologisch-anatomischen Sammlungen, sondern an solche Teile, welche zur Eruierung von Verbrechen längere Zeit aufbewahrt werden müssen in dem Zustand, in welchem sie gefunden wurden. Anfang Juni z. B. wurde auf Charlottenburger Gebiet aus dem Umleitungskanal der Rumpf einer weiblichen Leiche aufgefischt. Es gelang nicht, in den nächsten Tagen die fehlenden Gliedmaßen und den Kopf zu finden, und der Rumpf mußte wegen eintretender Fäulnis nach einigen Tagen begraben werden, ohne daß eine Agnoszierung stattgefunden hätte. Daß hiermit für die Nachforschungen der Kriminalpolizei ein ungemein wichtiges Objekt verloren gegangen war, ist ohne weiteres einleuchtend. In diesem Falle hätte nun in sehr einfacher Weise eine Konservierung stattfinden können durch die Formoldampfmethode, ohne daß hierdurch besonders große Kosten entstanden wären, die ja bei den übrigen Methoden bei so großen Objekten schon etwas mehr ins Gewicht gefallen wären, die auch wegen ihrer Kompliziertheit nicht ohne weiteres hätten angewendet werden können. Zu solchen Zwecken muß eine Methode einfach und doch sicher sein, da ja derartige Fälle nicht bloß in der Nähe von großen, eventuell Universitätsstädten eintreten können, wo alles leicht erreichbar ist, sondern natürlich auch auf dem platten Lande oft weit entfernt von den Hülfsmitteln moderner Technik. Auch das Verfahren Littlejohns[1]), das in einer Trockenaufbewahrung der vorher nach den üblichen Methoden konservierten Teile besteht (das Berliner Institut für Staatsarzneikunde besitzt einen nach diesem Verfahren konservierten Kopf), würde sich in gleicher Weise, wie an die übrigen Verfahren, so auch an die Formoldampf-Methoden mit gleich gutem Erfolg anschließen lassen. Im übrigen verweise ich hinsichtlich der Konservierung forensischer Objekte auf den Vortrag Ziemkes auf der XXI. Hauptversammlung des Preußischen Medizinalbeamtenvereins hin[2]).

Auch wenn Leichen schon längere Zeit im Wasser gelegen haben und mazeriert sind, wird man vielleicht noch mit einer gewissen Aussicht auf Erfolg, wenigstens mit der Formoldampfmethode, eine Konservierung versuchen können. Das erscheint mir deshalb möglich, weil ich auch ein totgeborenes mazeriertes Kind mit der Formoldampfmethode konserviert habe. Dieser eine erste Versuch ist zwar noch nicht zu völliger Zufriedenheit ausgefallen, indem die zarte rosarote Farbe des teils freiliegenden, teils durchschimmernden Korium sich in eine dunklere, mehr bräunlich-rote verwandelt hat, aber die Hautfetzen und die abgehobenen Epidermisblasen haben sich ausgezeichnet erhalten, ebenso alle sonstigen an dem Kind vorhandenen Merkmale; jedenfalls ein Erfolg, wie er bisher nach keiner der anderen Methoden zu erreichen war, da hier z. B. regelmäßig die Haut sich völlig löste.

Auf Grund der Puppeschen Reagensglasversuche, bei denen er

1) H. Littlejohn: A new method of mounting museum specimens. The Journal of Pathologie and Bakteriologie. Edinburgh und London, septembre 1902.

2) Die Konservierung anatomischer Präparate und ihre Bedeutung für die gerichtliche Medizin. — Der Vortrag ging mir leider erst vor 14 Tagen zu, sodaß ich nicht, wie ich gewünnscht hätte, näher auf ihn eingehen kann.



den Nachweis des alkalischen Hämatins dadurch führte, daß er einmal eine spektroskopische Untersuchung vornahm und zweitens durch Zusatz von Schwefelammonium eine Reduktion des alkalischen Hämatins in leuchtend rotes Hämochromogen herbeiführte und auf Grund seiner Bemerkung, daß man versuchen müsse, an Stelle des alkalischen Hämatins das Hämochromogen, eine viel leuchtendere rote Farbe zu erzielen, habe ich folgenden Versuch angestellt:

Eine Lunge, eine Milz und eine Niere wurden 24 Stunden in 40 % Formol gelegt, dann in Alkohol und schließlich in Glyzerin gebracht. Auf Durchschnitten zeigte sich, daß das Innere der Organe seine rote Farbe (d. h. alkalisches Hämatin nach Puppe) wieder erhalten, daß dagegen die ganze äußere Schicht bis zu 1 cm Tiefe eine schmutzig schwarzgraue Farbe angenommen hatte, die weder im Alkohol noch Glyzerin sich in eine rote verwandelte. Mit Schwefelammonium erzielte ich bei Lunge und Milz keine Veränderung, dagegen trat ganz entsprechend den Puppeschen Reagensglasversuchen bei der Niere, von der ich eine Scheibe von schwarzgrauer Farbe benutzte, welche ich in eine dünne Lösung von Schwefelammonium-Alkohol gelegt hatte, eine allmählich immer deutlicher werdende Rotfärbung der Gefäße auf, sodaß die Scheibe zum Schluß, nachdem sie wieder in Glyzerin gebracht war, sich in nichts unterschied von andersartig farbig konservierten. Es ist hiermit also Puppes Annahme bestätigt, daß es gelingen dürfte, mit Schwefelammonium eine rote Farbe zu erzielen. Aber aus dem Mißlingen an den zwei anderen Präparaten ist wohl zu ersehen, daß diese ganze Sache doch nicht so einfach liegt. Auch der aus den Puppeschen Versuchen so nahe liegende Gedanke, alte Formolpräparate vermittelst Alkohol und Schwefelammonium farbig zu machen, in die Praxis zu übersetzen, ist mir wenigstens bis jetzt noch nicht gelungen.[1]) Ich glaube daher, daß hier noch ein eingehenderes chemisches Studium nötig ist, ebenso wie ich glaube, daß die Puppeschen spektroskopischen Untersuchungen, so wertvoll sie auch sind, und so sehr sie uns auch das Verständnis für die Vorgänge bei der Konservierung erleichtert haben, doch noch der Nachprüfung und besonders auch der Erweiterung bedürfen. Aus allen meinen Versuchen ergiebt sich, wie ich glaube, folgende Schlußfolgerung, die in einer Erweiterung des Puppeschen Satzes besteht, nämlich: „Zur Konservierung mit dauernder Erhaltung der natürlichen Farben sind wesentlich: Formol, Alkohol und Glyzerin. In Erweiterung der Puppeschen Reagenzglasversuche habe ich gefunden: Blut mit Formol und Alkohol behandelt, behält eine gewisse Zeit seine rote Farbe (Blumsche Methode). Die Blutflocken im Alkohol aber werden allmählich immer heller, bis sie schließlich eine hellgraurötliche Farbe haben. Diese Veränderung tritt nicht ein, wenn die Blutflocken frühzeitig aus dem Alkohol in Glyzerin gebracht werden, in welchem sie nunmehr dauernd rot bleiben

1) Allerdings gelang es mir, das in der Anmerkung auf S. 419 erwähnte Tübinger Präparat (Metastase eines Hodenteratoms um die Aorta abdom. herum), welches 4 Wochen lang in 4 prozent. Formollösung gelegen hatte, durch Nachbehandlung mit Alkohol und Glyzerin wieder einigermaßen natürlich herzustellen.

(6monatliche Beobachtung). Glyzerin hat also nicht nur die Eigenschaft, die Transparenz wieder herzustellen, sondern auf seiner Anwendung beruht ganz wesentlich die Erhaltung der roten Farbe.

In der Praxis hat diese Tatsache auch längst uneingestanden Anwendung gefunden, indem bei den bisher üblichen Methoden die Schönheit der Präparate stets abhängig war von dem Glyzerinzusatz. Je mehr Glyzerin, um so schöner, je mehr Wasser, um so schlechter waren die Präparate. Die Dauerhaftigkeit der Farbe hängt, wenigstens nach meinen Beobachtungen, lediglich von dem Glyzerinzusatz ab.

Zum Schluß möchte ich es nicht unterlassen, einige Bemerkungen über die Bezeichnung der einzelnen Methoden zu machen.

Man spricht von einer Melnikowschen, Kaiserlingschen, Joresschen, Pickschen Methode, aber die wenigsten denken daran, daß ohne Vater und Sohn Blum, ohne die Einführung des Formaldehyds in die naturwissenschaftliche Technik es keine einzige dieser Methoden gäbe. Es kommt noch hinzu, daß sich Prioritätsstreitigkeiten an die Berechtigung der Namengebung der Methoden eingestellt haben, so insbesondere zwischen Melnikow und Kaiserling, wobei Kaiserling anstandslos die Priorität Melnikows und Jores' anerkannt hat.[1]) Meiner Auffassung nach gebührt die Priorität lediglich den beiden Blum, denn mit ihrer Beobachtung, daß im Alkohol bei mit Formol vorbehandelten Präparaten die Blutfarbe wiederkehre, war das Prinzip der farbigen Konservierung gefunden. Keine der angewandten Methoden kann 1. des Formols und 2. des Alkohols entbehren, auf diesen beiden Substanzen beruht lediglich einzig und allein das Prinzip der Konservierung. Alle andern angewandten Mittel dienen nur dazu, einmal die Farbenreaktion schöner und zweitens die Farben dauerhafter zu erhalten. Das kann man aber nur als eine Verbesserung, eine Modifikation der Methode nennen, und auch diese Modifikationen sind zur Herstellung guter Präparate mit Ausnahme des Glyzerins überflüssig, wie ich bei der Formoldampf-Methode gezeigt habe. Will man also der Methode einen Autornamen geben, so soll man ihr den der beiden Blum geben und von einer Blumschen Methode der Konservierung der Blutfarbe oder kürzer: Blumschen Formolmethode sprechen, modifiziert nach Melnikow, Jores, Kaiserling, Pick etc. Es ist dies ein Akt der Gerechtigkeit, der um so leichter zu erfüllen sein wird, als wir den beiden Blum großen Dank dafür schuldig sind, daß sie überhaupt den Formaldehyd in die wissenschaftliche Technik eingeführt haben, wodurch, das ist kein Zweifel, neue Wege eingeschlagen und alte ausgebessert werden konnten.

1) Virchows Archiv. Bd. 147. S. 415.

XLI.

Berlins Gesundheit in den letzten 30 Jahren.

Von

Th. Weyl,

Charlottenburg.

In meiner Schrift: Die Einwirkung hygienischer Werke auf die Gesundheit der Städte"[1]) habe ich untersucht, wie die in Berlin seit 1873 vorgenommenen Assanierungswerke, Wasserversorgung, Kanalisation, Fürsorge für die Reinlichkeit der Straßen, wie ferner Krankenhausbauten und Fürsorge für gesunde Lebensmittel auf den Gesundheitszustand Berlins eingewirkt haben. Im nachfolgenden möchte ich die in der genannten Schrift bis zum Jahre 1890 geführte Untersuchung bis zum Jahre 1902 ausdehnen.

a) Gesamtsterblichkeit.

In der Tabelle 1 ist die Gesamtsterblichkeit Berlins seit 1721 zunächst in 10jährigem, dann in dreißigjährigem Durchschnitt wiedergegeben.

Tabelle 1.

Sterblichkeit auf 1000 Einwohner.

a) in 10jährigem Durchschnitt:			
1721—1730	40,65	1811—1820	31,73
1731—1740	44,68	1821—1830	29,52
1741—1750	37,94	1831—1840	31,71
1751—1760	40,49	1841—1850	27,04
1761—1770	37,45	1851—1860	27,32
1771—1780	40,08	1861—1870	31,89
1781—1790	35,66	1871—1880	32,68
1791—1800	34,87	1881—1890	25,83
1801—1810	41,28	1891—1900	20,29
b) in 30jährigem Durchschnitt:			
1721—1750	41,09	1811—1840	30,99
1751—1780	39,34	1841—1870	28,78
1781—1810	37,27	1872—1905	26,22

Während die Gesamtsterblichkeit vor dem Jahre 1841 zumeist mehr als 30 auf das Tausend der Bewohner betrug, stellt sie sich seit 1841 fast stets unterhalb dreißig ein.

1) Jena 1893, Gustav Fischers Verlag.

Tabelle 2.

Jahr	Sterblichkeit pro 1000 Einwohner	Bemerkungen	Jahr	Sterblichkeit pro 1000 Einwohner	Bemerkungen
1816	28,76		1860	24,34	
17	28,55		61	28,18	
18	30,89		62	26,94	
19	28,47		63	30,21	
1820	25,07		64	30,99	
21	24,85		65	33,80	
22	25,47		66	41,62	Cholera
23	29,70		67	28,96	
24	28,43		68	34,69	
25	27,97		69	26,48	
26	28,71		1870	30,24	
27	27,63		71	37,24	Pocken
28	26,55		72	30,82	
29	27,50		73	29,34	
1830	30,32		74	29,39	
31	36,93		75	32,29	
32	29,61		76	29,32	
33	29,67		77	29,66	
34	33,17		78	29,47	
35	25,72		79	27,62	
36	25,54		1880	29,25	
37	37,65		81	27,27	
38	27,82		82	25,92	
39	26,14		83	28,92	
1840	28,04		84	26,33	
41	25,28		85	24,38	
42	25,96		86	25,65	
43	24,30		87	21,88	
44	24,19		88	20,85	
45	23,09		89	19,76	
46	23,89		1890	21,19	
47	23,97		91	20,97	
48	29,28	} Cholera	92	20,29	
49	34,26		93	22,13	
1850	26,89	Cholera	94	18,84	
51	24,70		95	20,24	
52	27,04	Cholera	96	18,00	
53	19,25	Cholera	97	17,67	
54	25,60	Chol. (wenige Fälle)	98	17,24	
55	29,99	Cholera	99	18,68	
56	26,30		1900	18,74	
57	30,16	Chol. (wenige Fälle)	01	18,08	
58	28,03		02	16,11	
59	27,78	Chol. (wenige Fälle)			

Aus der Tabelle 2 geht dann hervor, daß der fragliche Wert seit ungefähr 1872 ziemlich regelmäßig von nahezu 30 auf unter 20 fällt und sich seit 1895 dauernd unterhalb 20 hält.

b) Sterblichkeit nach Altersklassen.

Da der Altersaufbau der großstädtischen Bevölkerung durch Zu- und Abzug fortwährenden Schwankungen unterliegt, ist die Gesamtsterblichkeit ein unsicherer Maßstab zur Beurteilung von Sterblichkeitsschwankungen. Es wurde daher die Sterblichkeit der Altersklassen berechnet, und zwar für die Volkszählungsjahre 1875, 1880, 1885, 1890, 1895 und 1900. Das Jahr 1870 konnte zum Vergleich nicht mit herangezogen werden, weil es ein Kriegsjahr war, in welchem in Berlin unter anderem eine sehr starke Pockenepidemie sich ausbreitete. Daß nur die Volkszählungsjahre, nicht aber die zwischen denselben liegenden Jahre der Berechnung zu Grunde gelegt wurden, findet seine Erklärung darin, daß nur in diesen die in jeder Altersklasse Lebenden mit Sicherheit ermittelt werden können.

Tabelle 3.

Von 1000 Lebenden der einzelnen Altersklassen starben in Berlin in den Volkszählungsjahren:

Altersklasse	1875	1880	1885	1890	1895	1900	Differenz zwischen 1900 u. 1875
0— 5	481,1	444,2	321,4	321,1	314,4	326,0	— 155
0— 1	174,3	139,2	117,4	107,3	96,0	88,5	— 86
5—10	13,9	12,2	9,2	6,9	7,2	5,5	— 8
10—15	4,4	3,9	3,2	2,6	2,8	2,4	— 2
15—20	5,6	5,0	3,9	3,5	3,9	3,4	— 2
20—25	7,9	6,6	5,4	4,9	4,4	4,8	— 3
25—30	9,2	8,7	7,5	6,3	5,8	5,7	— 4
30—35	11,5	10,8	10,8	7,8	7,8	6,9	— 5
35—40	13,9	12,2	12,2	10,5	9,6	9,0	— 4
40—45	15,2	14,5	13,9	12,3	12,4	11,0	— 4
45—50	19,5	16,4	16,1	14,8	14,5	15,1	— 4
50—55	23,5	21,3	19,7	18,4	18,6	19,8	— 4
55—60	27,6	27,1	26,6	25,1	24,9	25,9	— 2
60—65	41,3	38,1	36,6	34,2	36,4	34,7	— 7
65—70	55,6	52,4	49,5	47,1	48,3	48,8	— 7
70—75	85,1	70,4	72,3	72,0	74,4	76,5	— 9
75—x	160,0	145,8	131,6	139,8	136,5	146,7	— 14

Aus Tabelle 3 ergibt sich nun, daß an dem oben erwähnten Absinken der Gesamtsterblichkeit alle Altersklassen beteiligt sind. Auffallend namentlich ist der Abfall in den Altersklassen 0 bis 1 und 0 bis 5. Seit dem Jahre 1895 jedoch ist die Sterblichkeit der Altersklasse 0 bis 1 um 10 aufs Tausend gestiegen, während sich für die Klasse 0 bis 5 auch noch nach 1895 ein weiterer Abfall bemerklich macht.

Durch Multiplikation der aus Spalte 9 ersichtlichen Differenz mit der in Tausenden ausgedrückten Zahl der im Jahre 1900 in der betreffenden Altersklasse Lebenden erhält man die Zahl der in

Berlin d. J. 1900 gegen 1875 weniger gestorbenen Menschen, d. h. die Zahl der „ersparten Leben". Diese Rechnung wurde in Tabelle 4 ausgeführt.

Tabelle 4.

Es starben in Berlin im Jahre 1900 gegen 1875 weniger Menschen („Ersparte Leben"):

Altersklasse	Ersparte Leben	Altersklasse	Ersparte Leben
0— 1	5 595	45—40	592
0— 5	15 067	40—45	495
5—10	1 273	45—50	403
10—15	297	50—55	333
15—20	337	55—60	125
20—25	687	60—65	322
25—30	795	65—70	208
30—35	873	70—75	175
		75—x	2 464
Summe der Altersklassen 0—75—x			24 446

Am sichersten aber läßt sich das Absinken der Sterblichkeit aus den Sterbezahlen ableiten, die in Tabelle 5 für 1000 Lebende jeder Altersklasse und zwar für die Jahre 1865, 1868 und 1872, ferner

Tabelle 5.

Sterblichkeitstafel der Stadt Berlin, berechnet aus den Jahren:

Im Alter von Jahren	1865, 1868 und 1872		1876—1879 inkl.		1884—1886 inkl.		1887—1889 inkl.		1890—1892 inkl.		1893—1095 inkl.	
	Von je 1000 Lebenden jeder Altersklasse starben:											
	Männlich	Weiblich	Männlich	Weiblich	Männlich	Weiblich	Männlich	Weiblich	Männlich	Weiblich	Männlich	Weiblich
1	116,6	107,8	38,6	35,6	40,0	37,2	29,4	26,4	28,6	26,7	23,7	25,0
5	19,6	20,7	17,8	17,0	15,3	15,3	10,4	10,0	9,3	10,1	11,1	10,9
10	5,3	4,8	4,3	4,7	3,4	4,8	3,2	2,7	2,7	3,4	3,2	3,5
15	6,0	6,0	3,4	3,5	3,3	3,5	3,9	3,6	3,1	2,9	3,3	2,8
20	9,2	8,3	6,1	6,0	5,8	4,6	4,1	4,2	5,4	4,1	4,9	4,3
25	9,7	10,8	8,3	7,8	7,0	6,0	6,9	5,5	5,8	5,4	5,6	5,3
30	10,8	13,4	10,9	9,7	10,6	7,9	9,9	7,7	8,1	7,1	7,9	6,1
35	14,8	13,2	13,6	10,3	13,2	10,9	13,1	8,3	9,7	7,7	10,3	7,3
40	19,5	15,3	17,4	12,5	17,1	11,4	15,1	9,7	14,7	10,0	14,5	9,4
45	19,5	15,5	21,2	11,4	19,6	10,9	17,7	11,3	18,3	8,9	17,1	8,9
50	29,4	18,3	25,3	15,3	26,9	15,1	23,7	13,5	20,8	13,2	23,1	13,5
55	37,5	21,9	32,7	20,1	28,0	17,8	30,7	18,7	30,5	19,9	28,6	17,5
60	44,5	33,2	43,6	27,3	39,2	29,2	37,0	22,8	38,0	25,6	43,1	26,5
65	63,1	44,1	58,9	39,4	55,1	38,9	58,3	35,9	53,5	35,3	55,4	40,5
70	75,4	69,7	45,5	61,2	81,0	52,3	72,6	43,0	77,0	61,3	77,3	63,5

für 1876 bis 1879, 1884 bis 1886, 1887 bis 1889, 1890 bis 1892, endlich für 1893 bis 1895, und zwar für beide Geschlechter gesondert angegeben sind. Auch aus dieser Tabelle ergibt sich gleichfalls ein Absinken der Sterblichkeit für die meisten Altersklassen. Durch diese Sterbetafeln aber ist dieses Resultat endgültig festgelegt, weil es zur Zeit keinen sicheren Maßstab zur Beurteilung der Sterblichkeitsverhältnisse einer Stadt gibt.

Tabelle 6.

Lebendgeborene und im ersten Lebensjahre gestorbene Kinder in Berlin.

Jahr	Geboren auf 1000 Einwohner	Gestorben auf 1000 Lebende d. Altersklasse 0—1 Jahr	Jahr	Geboren auf 1000 Einwohner	Gestorben auf 1000 Lebende d. Altersklasse 0—1 Jahr
1869	39,6	277	1886	35,6	299
1870	41,4	338	87	35,2	246
71	36,4	401	88	34,6	332
72	42,1	309	89	34,0	285
73	41,1	319	1890	32,8	256
74	44,0	329	91	33,0	249
75	46,2	331	92	32,6	238
76	47,2	296	93	31,5	253
77	45,4	300	94	30,2	222
78	44,2	298	95	29,4	248
79	43,0	286	96	29,5	208
1880	41,5	314	97	29,5	216
81	39,7	282	98	28,9	208
82	39,3	271	99	28,0	222
83	37,8	295	1900	27,7	236
84	37,1	289	01	27,6	225
85	36,4	257	02	26,8	181

Tabelle 6 beschäftigt sich nochmals mit der Sterblichkeit der Kinder im ersten Lebensjahre und führt gleichzeitig die in dem zugehörigen Jahre erfolgte Zahl der Lebendgeborenen hinzu. Auch aus dieser Zusammenstellung ergibt sich, daß die Zahl der Todesfälle in der Altersklasse 0 bis 1 in den letzten Jahren sich auf einer niedrigeren Stufe gehalten hat als in den vorhergehenden Jahren. Es muß aber unentschieden bleiben, ob dieses günstige Resultat auf die gleichzeitig eingetretene Herabminderung der Geburtenzahl zu beziehen ist, oder ob vervollkommnete hygienische Einrichtungen, bessere Ernährung und Erziehung und Zunahme der Wohlhabenheit hierfür verantwortlich zu machen sind.

Das jedoch nicht immer eine Abnahme der Kindersterblichkeit bei abnehmender Geburtenzahl eintritt, ist bekannt.

c) Typhus-Sterblichkeit.

Von besonderem Interesse ist die Beobachtung des Ganges der Sterblichkeit an Typhus abdominalis. Gilt doch bis heute fast unbestritten die Häufigkeit dieser Erkrankung als ein sicherer Indikator für die gesundheitlichen Verhältnisse einer Stadt.

Tabelle 7.

Es betrug die Sterblichkeit an Typhus abdominalis:

1854—1859	9,9	Zentrale Wasserversorgung seit 1856
1860—1864	7,8	
1865—1869	8,6	
1870—1874	9,5	
1875—1879	4,2	Beginn der Kanalisation
1880—1884	3,8	
1885—1889	1,5	
1890—1894	0,8	
1895—1899	0,5	
1900—1902	0,4	

In Tabelle 7 ist zunächst die Sterblichkeit an Typhus abdominalis für die Zeit von 1854 bis 1902 nach Jahrfünften aufgeführt. Etwa seit dem Jahre 1875 beginnt sie zu fallen, um sich während der Berichtszeit dauernd auf einem sehr niedrigen Niveau zu halten. Im Jahre 1875 ungefähr beginnt aber auch die Kanalisation. Unter diesen Umständen scheint die Frage berechtigt, ob zwischen Abnahme der Typhussterblichkeit und der Kanalisation ein Funktionsverhältnis besteht.

Hierauf sucht Tabelle 8 zu antworten, in welcher die Zahl der Sterbefälle an Typhus und gleichzeitig die Zahl der Hausanschlüsse gegeben werden.

Diese Tabelle läßt kaum einen anderen Schluß zu, als daß der Typhus durch die Kanalisation günstig beeinflußt wird: denn mit der Zahl der Hausanschlüsse fällt die Zahl der Typhustodesfälle.

Allerdings wird die anscheinend zwingende Beweiskraft dieser Tatsache dadurch geschwächt, daß, wie ich an einem anderen Orte nachweisen werde, die Typhussterblichkeit gleichzeichtig mit Berlin auch in einigen Städten gefallen ist, in denen Kanalisationseinrichtungen in größerem Umfang nicht durchgeführt wurden.

d) Tuberkulose.

Anhangsweise soll schließlich noch die Sterblichkeit an Tuberkulose besprochen werden.

Im Folgenden sind unter Tuberkulose alle Todesfälle an Meningitis tuberculosa, Phthisis laryngea, Phthisis pulmonum, Hämoptoe, Phthisis meseraica und intestinalis verstanden. Da aber neben den Todes-

Tabelle 8.

Typhus abdominalis und Hausanschlüsse in Berlin.

Jahr	Einwohner	Sterbefälle an Typhus abdominalis		Hausanschlüsse
		absolut	auf 10000 Einw.	
1854	429 390	342	8,0	
55	432 685	483	11,2	
56	442 040	397	9,0	
57	449 610	536	12,0	
58	458 637	426	9,3	
59	474 790	490	10,3	
1860	493 400	371	7,5	
61	547 571	440	8,0	
62	567 560	467	8,2	
63	596 390	488	8,2	
64	633 279	459	7,3	
65	657 690	603	10,5	
66	665 710	599	9,0	
67	702 437	485	6,9	
68	728 590	725	10,0	
69	762 450	513	6,7	
1870	760 000	594	7,8	
71	825 937	739	8,9	
72	864 300	1208	13,9	
73	900 620	859	9.5	
74	932 760	691	7,4	
75	966 858	805	8,3	57
76	995 470	623	6,3	1 025
77	1 010 946	612	2,1	2 014
78	1 039 447	326	2,1	2 415
79	1 069 782	296	2,1	3 602
1880	1 122 330	506	2,2	7 478
81	1 138 784	340	3,3	9 867
82	1 175 278	356	3,0	10 468
83	1 212 327	221	3,6	11 968
84	1 250 895	241	2,0	12 235
85	1 291 359	214	1,6	14 241
86	1 337 171	181	1,4	15 929
87	1 386 562	193	1,4	17 427
88	1 439 618	188	1,3	17 917
89	1 495 151	290	2,0	18 447
1890	1 548 279	143	0,9	18 897
91	1 606 617	166	0,0	19 952
92	1 622 277	137	0,8	21 341
93	1 640 994	160	0,9	21 946
94	1 656 074	69	0,4	22 661
95	1 678 924	95	0,6	23 400
96	1 721 855	80	0,5	23 928
97	1 756 398	71	0,4	24 363
98	1 803 211	78	0,4	24 739
99	1 846 217	74	0,4	25 087
1900	1 888 710	109	0,5	24 371
01	1 891 909	88	0,4	25 644
02	1 907 670	52	0,3	26 005

fällen an Lungentuberkulose die Zahl der übrigen zum Tode führenden tuberkulösen Prozesse verschwindet, bezieht sich die folgende Auseinandersetzung im wesentlichen auf die Lungenschwindsucht.

Tabelle 9.

Sterblichkeit an Tuberkulose in toto auf 10000 Einwohner.

Jahr	Einwohner	Gestorben an Tuberkulose		Jahr	Einwohner	Gestorben an Tuberkulose	
		überhaupt	auf 10000 Einw.			überhaupt	auf 10000 Einw.
1869	762 450	2956	38,76	1890	1 548 279	5244	33,86
1870	760 000	3383	44,51	91	1 606 617	4845	30,2
71	825 937	3842	46,51	92	1 622 277	4461	27,5
72	864 300	3564	41,23	93	1 640 994	4781	29,1
73	900 620	3339	37,07	94	1 656 074	4381	26,5
74	932 760	3242	34,75	95	1 678 924	4539	27,03
75	966 858	3488	36,07	96	1 721 855	4365	25,4
76	995 470	3530	35,46	97	1 756 398	4311	24,5
77	1 010 946	3810	37,68	98	1 803 211	4225	23,4
78	1 039 447	3788	36,44	99	1 846 217	4682	25,4
79	1 069 782	3769	35,23	1900	1 888 710	4976	26,3
1880	1 122 330	4127	36,77	01	1 891 909	4738	25,0
81	1 138 784	4104	36,03	02	1 907 670	4540	23,8
82	1 175 278	4095	34,89				
83	1 212 327	4473	36,89				
84	1 250 895	4654	37,21				
85	1 291 359	4764	36,89				
86	1 337 171	4651	34,78				
87	1 386 562	4475	32,27				
88	1 439 618	4642	32,24				
89	1 495 151	5034	33,66				

Tabelle 10.

Sterblichkeit an Tuberkulose in toto in Promille der Altersklassen.

Altersklassen	1871	1875	1880	1885	1890	1895	1900
0— 1						3,2	4,3
0— 5	3,6	2,6	2,3	2,4	2,2	2,6	2,8
5—10	0,7	0,6	0,4	0,5	0,4	0,7	0,8
10—15	0,6	0,5	0,5	0,6	0,5	0,4	0,6
15—20	2,5	1,8	2,0	1,7	1,4	1,8	1,5
20—25	3,2	2,8	2,8	2,8	2,3	2,2	2,5
25—30	4,6	4,0	4,3	4,1	3,3	2,9	2,9
30—35	5,8	4,8	5,4	5,4	3,8	3,7	3,1
35—40	6,2	5,4	5,1	5,6	4,8	3,6	3,7
40—45	7.5	5,4	5.3	5.3	4,5	4.2	3,6
45—50	6,1	5.7	4,8	5,3	4,1	3,5	3,9
50—55	8,8	5,3	4,8	4,5	4,2	3,7	4,0
55—60	9,4	4,4	6,1	5,3	4,2	3,6	3,6
60—65	8,6	4,1	5,2	5,6	4,6	4,0	3,2
65—70	6,9	5,7	5,0	5,6	3.9	3,6	3.5
70—75	3,5	2,9	2,0	3,4	3.9	}	}
75—80	2,9	}	}	}	}	} 3,0	} 2,8
80— ×	2,9	} 2,2	} 2,5	} 2,8	} 1,7	}	}

Nach Tabelle 9 hat sich die Sterblichkeit an Tuberkulose ungefähr seit dem Jahre 1890 wesentlich verringert. Vor 1890 betrug sie stets über 30 aufs Tausend, während sie nach diesem Jahre allmälig und fast regelmäßig abnimmt und sich dauernd unter 30 hält.

Auf 10000 Einwohner berechnet, betrug sie für

1869—1879 (11 Jahre)	38,5
1880—1889 (10 „)	35,2
1890—1902 (13 „)	24,1

Tabelle 10 zeigt, wie sich das Absinken der Tuberkulose auf die einzelnen Altersklassen verteilt. Es ist nach den mitgeteilten Zahlen wohl kaum mehr zweifelhaft, daß die Tuberkulose in Berlin im Abnehmen begriffen ist. Daß auf dieses günstige Resultat menschliche Kräfte eingewirkt haben, daß die sozialpolitische Gesetzgebung hier von Einfluß gewesen ist, läßt sich wohl annehmen.

Die mitgeteilten Tatsachen zeigen, daß die Sterblichkeit Berlins in den letzten 30 Jahren fast für alle Altersklassen allmälig abgenommen hat und sich nunmehr seit ungefähr 10 Jahren dauernd auf einem niedrigen Niveau hält.

Es ist zu vermuten, daß diese erfreuliche Tatsache zum Teil wenigstens durch die Vervollkommnung der hygienischen Einrichtungen bedingt wird.

Als einen besonderen Vorzug aber betrachte ich es, dieses Resultat in einem Buche niederlegen zu dürfen, das einem Manne gewidmet ist, der einen sehr großen Teil seiner Arbeitszeit den biologischen Studien über die hygienischen Einrichtungen der Hauptstadt des deutschen Reiches gewidmet hat und in ungeschwächter Kraft widmet.

Literatur.

Statistisches Jahrbuch der Stadt Berlin, herausgegeben von R. Böckh, seit 1903 von E. Hirschberg. (Wichtiges Quellenwerk.)

Veröffentlichungen des Statistischen Amtes der Stadt Berlin.

Virchow, R., Reinigung und Entwässerung der Stadt Berlin. Generalbericht. 1873.

Weyl, Th. Einwirkung hygienischer Werke auf die Gesundheit der Städte, mit besonderer Rücksicht auf Berlin. Jena 1893.

Diskussion der Berliner medizinischen Gesellschaft über den Vortrag von Th. Weyl, betr. Einwirkung hygienischer Werke auf die Gesundheit Berlins. Berliner klinische Wochenschrift 1894 No. 5. 6, 7, 11, 15.

Oldendorff, Zentralblatt für allgemeine Gesundheitspflege. 13. Jahrg. 1894. Kritik des zitierten Vortrages von Th. Weyl.

Weyl, Th.: Soziale Hygiene. (Erscheint demnächst.)

XLII.

Ueber das Vorkommen von Fermenten im Hühnerei.

Von

J. Wohlgemuth,

Berlin.

E. Salkowskis Entdeckung der Autodigestion oder Autolyse bedeutete für die innere Medizin den Beginn einer neuen Epoche. Damals — es sind nun bereits mehr als 30 Jahre her — waren es nur sehr wenige, welche die Tragweite seiner Vorstellung von den chemischen Vorgängen im Organismus übersahen und zu würdigen verstanden. Und doch hat er ihr klaren Ausdruck gegeben in folgenden Worten[1]):

„Die Untersuchungen von Hüfner haben gezeigt, daß diese (sc. eiweißspaltenden) Fermente sich nicht allein im Verdauungstraktus finden, sondern im ganzen Körper verbreitet sind, daß an jedem Ort desselben jene schwachen, aber nimmer ruhenden fermentativen Kräfte tätig sind, welche man als das eigentlich Unumgängliche und Charakteristische für alles organische Leben ansehen darf, weil sie auch den allerniedrigsten Organisationsformen der Materie zukommen . . . . . .

„Ist so für die Spaltung in genügender Weise gesorgt, so erscheinen die Hilfsmittel, die dem Organismus zur Oxydation der Spaltungsprodukte zu Gebote stehen, verhältnismäßig geringe. Wir werden indessen nach Analogie mancher chemischer Prozesse außerhalb des Körpers annehmen dürfen, daß die Spaltungsprodukte in dem Moment, wo sie durch Lösung von Affinitäten aus höher konstruierten Verbindungen in den Geweben hervorgehen, eine größere Neigung zum weiteren Zerfall durch — wenn auch nur schwache — oxydierende Einflüsse besitzen und werden weiterhin annehmen müssen, daß fermentative Spaltung und Oxydation zeitlich und räumlich aufs engste mit einander verknüpft sind, beide Prozesse der Hauptsache nach in den Geweben ablaufen."

Diese Anschauungen fanden durch die späteren Befunde eine glänzende Bestätigung.

Der erste, der systematische Untersuchungen über die Autodigestion oder Autolyse der Organe anstellte, war Salkowski selber und zwar bediente er sich dabei als Versuchsobjekt zunächst der

---

1) E. Salkowski, Virchows Archiv. Bd. LVIII. S. 3 (1873).

Leber. Er konnte dabei die Wirksamkeit dreier verschiedener Fermente beobachten:

1. ein proteolytisches oder tryptisches („Tryptase"),
2. ein Nukleoproteide und Nukleinsäure spaltendes,
3. ein diastatisches, das Glykogen in Zucker überführt.

Natürlich hat man anfänglich die Deutung dieser Befunde angezweifelt und speziell hat sich Neumeister[1]) gegen die Anschauung ausgesprochen, daß die Spaltung des Eiweißes bei der Autolyse, speziell der Leber, von einem spezifischen Ferment herrühre. Er meinte vielmehr, daß dieses Enzym wohl nichts anderes sei als ein von dem Pankreas abstammendes Trypsin, und daß die Enzyme überhaupt nur vom Darmtraktus aus resorbiert würden und nicht den Organen eigentümlich seien. Diese Einwände wurden jedoch durch die unter Salkowskis Leitung ausgeführten Arbeiten von Schwiening[2]) und Cesare Biondi[3]) schlagend widerlegt. — Darnach kamen eine große Zahl anderer Autoren, welche den Gedanken von der Autolyse weiter verfolgten und ausbauten. In erster Linie sind da die hervorragenden Arbeiten von Martin Jacoby[4]) zu nennen, der eine ganze Reihe weiterer Eigenschaften der autolytischen Enzyme beobachten konnte. Er fand 1. Ammoniakbildung, 2. die Fähigkeit, Hippursäure in Benzoësäure und Glykokoll zu spalten, 3. Spaltung zugesetzten Harnstoffes und 4. die Erscheinung der Hämolyse. Und außerdem gelang es ihm, was bis dahin ein ungelöstes Problem war, aus der Leber ein Ferment zu isolieren; er nannte dasselbe, entsprechend seiner Eigenschaft Salizylaldehyd zu oxydieren, Aldehydase. Eine weitere Förderung erfuhr die Kenntnis der autolytischen Vorgänge durch die Arbeiten von Hedin und Rowland, Pohl, v. Nencki und Lüdy, Okerbloom, Mathes, Kutscher und Seemann, Langstein und Neubauer, Petry u. a. m., auf die einzugehen doch zu weit führen würde; sie sind sämmtlich in E. Salkowskis[5]) Monographie „Ueber Autolyse" ausführlich besprochen. Nur die Untersuchungen von Conradi[6]) verdienen einer kurzen Besprechung gewürdigt zu werden, da sie ganz neue Gesichspunkte in die Frage von der Autolyse brachten. Conradi beobachtete nämlich, daß sich bei der Autolyse von Muskeln, Milz und Lymphdrüsen bakterizide Stoffe bilden. Er konnte zeigen, daß dieselben die Entwicklung von Milzbrand-, Typhus-, Cholerabazillen sowie vieler anderer Bakterien hemmen, daß diese Substanzen Eiweißspaltprodukte sind und in naher Beziehung zu dem aromatischen Komplex des Eiweiß stehen. — Alle diese Resultate waren nun aber mittels der antiseptischen Autolyse gewonnen, d. h. unter fast völligem Ausschluß der Protoplasmawirkung, da dieselbe bei Gegenwart eines Antisepticum,

1) Neumeister, Lehrbuch der phys. Chemie. I. u. II. Aufl.
2) Schwiening, Virchows Archiv. Bd. CXXXVI. S. 444 (1896).
3) Biondi, Virchows Archiv. Bd. CXLIV. S. 314 (1896).
4) Martin Jacoby, Zeitschr. f. phys. Chemie. XXX. S. 149; Hofmeisters Beiträge zur chem. Physiologie. I.
5) E. Salkowski, Die deutsche Klinik. 1903.
6) Conradi, Hofmeisters Beitr. zur chem. Physiol. I. S. 193.

wie Salkowski zeigte, stark in Mitleidenschaft gezogen wird. Wollte man aber einen möglichst naturgetreuen Einblick in die Tätigkeit der Zelle bekommen, so war die aseptische Autolyse, die allerdings technisch weit schwieriger zu handhaben war als die antiseptische, dafür das einzige Mittel. Der erste, welcher an den der aseptischen Autolyse unterworfenen Organen chemische Untersuchungen anstellte, war Friedrich Kraus[1]). Er machte die wichtige Beobachtung, daß bei aseptisch aufbewahrten Organen frühzeitig Kernschwund eintritt und konstatierte, daß das Fett in den Organen nicht, wie man anfänglich glaubte, zunimmt. Eine Fülle neuer Tatsachen brachten die Versuche von Magnus-Levy[2]). Er fand als Produkt der aseptischen Autolyse der Leber von nicht flüchtigen Säuren: Gärungsmilchsäure, Fleischmilchsäure und Bernsteinsäure; von flüchtigen Säuren: Ameisensäure, Essigsäure und Buttersäure. Außerdem beobachtete er, was bisher gänzlich unbekannt und sehr überraschend war, die Entwicklung von Gasen und zwar von Kohlensäure, Wasserstoff und Schwefelwasserstoff. Darnach finden also bei der aseptischen Autolyse der Leber tiefgehende Spaltungsprozesse statt, wie wir sie bisher nur bei lebenden Pflanzenzellen und bei Gärungen kannten.

Diese und viele andere Untersuchungen, auf die hier nicht weiter eingegangen werden kann, wurden sämmtlich angestellt mit Organen, die von einem vollkommen oder einem zum Teil erwachsenen Individuum stammten. Es war nun von Interesse zu erfahren, auf welcher Entwicklungsstufe bei Embryonen die ersten Fermentwirkungen sich zeigten. Auch hierüber bestehen Untersuchungen, aber nur ganz vereinzelt. Ueber das erste Auftreten der Fermente des Verdauungskanals sind wir durch die gründlichen Arbeiten von Langendorff[3]) unterrichtet; aus ihnen geht hervor, daß diese Fermente erst sehr spät auftreten. Von den intrazellulären Fermenten im Embryo hat Martin Jacoby[4]) Mitteilungen gemacht; es gelang ihm in Schweinembryonen von 9 cm Länge eine Aldehydase nachzuweisen, während Embryonen von 2—3 cm Länge dieselbe noch zu fehlen schien. Er denkt dabei an die Möglichkeit, daß in diesem Stadium das Ferment als Zymogen dort bereits vorgebildet ist. Vor ihm hatte man schon einiges in dieser Frage in Erfahrung gebracht durch Untersuchung des respiratorischen Gaswechsels. Bohr und Hasselbaech[5]) fanden für das Huhn und das Meerschweinchen, daß der Stoffwechsel des Embryo, den sie mittels des respiratorischen Gaswechsels gefunden, ständig wuchs und etwa nach dem 9. Tage pro Kilo ungefähr dieselbe Größe erreicht hatte, wie der der Mutter. Diesen Untersuchungen waren bereits zahlreiche andere über den respiratorischen Stoffwechsel des Eies voraufgegangen, so z. B. die von Baudrimont[6]) und

1) Kraus, Archiv für experiment. Pathologie und Therapie. XXII. S. 174 (1887).
2) Magnus-Levy, Hofmeisters Beitr. z. chem. Phys. II. S. 261.
3) Langendorff, Du Bois-Reymond's Archiv 1879.
4) Martin Jacoby, Ztschr. f. physiolog. Chemie, XXXIII, 128, 1901.
5) Bohr und Hasselbaech, Skandinav. Archiv f. Physiologie, X. 1901.
6) Ann. de chimie et de physique, Série 3, XXI. 1847.

Martin-Saint-Ange[1]), von Baumgärtner[2]), von R. Pott und Preyer[3]). Indessen haftet allen Versuchen, die sich auf die Bestimmung der Kohlensäureproduktion bezogen, die erhebliche Fehlerquelle an, daß nicht berücksichtigt wurde, daß die Eierschalen wegen ihres Gehalts an Bikarbonat Kohlensäure abgeben, wenn das Ei in eine kohlensäurefreie Atmosphäre gebracht wird. Dieser Fehler wurde von Bohr und Hasselbaech[4]) eliminiert, und es können darum ihre Resultate als annähernd richtig anerkannt werden. Auch über die chemischen Umbildungen im Inhalt des befruchteten Hühnereis während der Bebrütung sind Untersuchungen angestellt worden, und zwar von Liebermann[5]). Seine Resultate begründen sich auf die Untersuchung einer bedeutenden Menge frischer Eier, verglichen mit Eiern in verschiedenen Stadien der Bebrütung, und sind kurz folgende: Während des Brütens findet eine bedeutende Abnahme, namentlich der fettartigen Bestandteile der Eier, aber auch der stickstoffhaltigen Substanzen derselben statt. Die Elementaranalyse der Trockensubstanz ergab, daß der um $^1/_2$, der Wasserstoff um $^1/_3$, der Stickstoff um $^1/_4$ und ebenso Kohlenstoff der Sauerstoff um $^1/_4$ des ursprünglichen Gewichts dieser Bestandteile abnimmt. Im Ganzen verliert also das Ei während der Bebrütung, wenn der Stickstoffverlust als Einheit gesetzt wird, 1 N, 12 C, 2,7 O und 1,6 H.

Ferner hat Kossel[6]) festgestellt, daß die Nukleïne in bebrüteten und unbebrüteten Eiern eine verschiedene Zusammensetzung haben, und vor kurzem erst konnte Levene[7]) konstatieren, daß bebrütete Eier Monoaminosäuren enthalten.

Aus all diesen an Eiern angestellten Untersuchungen geht somit hervor, daß der Stoffwechsel in einem bebrüteten Ei ein ganz gewaltiger ist, und es lag nun die Vermutung nahe, daß an diesen Prozessen oxydative, intrazelluläre Fermente erheblich beteiligt sind. Um dies experimentell zu erhärten, wurden Hühnereier der Autolyse unterzogen.

Die Versuchsanordnung war folgende: 10 ganz frische, beste Bruteier, die nicht älter als 10 Tage waren, wurden von ihrer Schale befreit, in eine Flasche mit eingeschliffenem Stopfen gebracht und solange geschüttelt, bis die ganze Masse ein homogenes Aussehen zeigte, Dann wurden 500 ccm Chloroformwasser zugesetzt, das nach der Vorschrift von Salkowski bereitet war, abermals gut durchschüttelt und schließlich 20 ccm Toluol zugefügt, um möglichst jede Spur von Fäulnis auszuschließen. Die Flasche wurde alsdann in einen Brutschrank gestellt, der eine Temperatur von 38° bis 38,2° zeigte, und dort eine bestimmte Zeit unter häufigem Schütteln stehen gelassen. Nach etwa 10 Tagen konnte man schon äußerlich eine Aenderung konstatieren: Statt des homogenen Breies hatten sich in

1. Ann. de chimie et de physique. Serie 3. XXI. 1847.
2. J. Baumgärtner, Der Atmungsprozeß im Ei, Freiburg 1861.
3. R. Pott und Preyer, Pflügers Archiv, Bd. XXVII. 1882.
4. Bohr und Hasselbaech, l. c.
5. Liebermann, Pflügers Archiv, Bd. XLIII. 105, 1888.
6. Kosse, Ztschr. f. physiol. Chemie.
7. P. A. Levene, Ztschr. f. physiol. Chemie, XXXV. pag. 80, 1902.

der Mischung 2 Schichten gebildet, eine kompakte dunkelgelbe, die oben schwamm und eine dünnflüssig gelblichweiße, die sich darunter befand. Es war das jedenfalls zurückzuführen auf die Gerinnungsfähigkeit der zugefügten Antiseptika (Salkowski[1]). Nach abermals achttägigem Stehen im Brutschrank, wobei täglich zweimal die Lösung stark durchgeschüttelt wurde, hatte der Inhalt der Flasche eine mehr dünnflüssige Beschaffenheit angenommen, und auch die Farbe war erheblich heller geworden. Es wurde nun noch weitere 10 Tage die Flasche im Brutschrank gehalten und dann, nachdem 4 Wochen vorüber waren, der Versuch abgebrochen. Während der ganzen Dauer dieses Versuchs wurde häufiger mit Bromwasser auf Tryptophan geprüft, aber niemals fiel die Probe positiv aus und ebenso war niemals freie Phosphorsäure nachweisbar. Durch Ueberimpfen der Flüssigkeit auf Bouillon und Agar wurde am Ende dieses und späterer Versuche festgestellt, daß die Flüssigkeit steril geblieben war.

Die Verarbeitung geschah nun in folgender Weise: Der Brei wurde in einem Becherglas auf dem Wasserbad gelinde erwärmt und darnach mit ein paar Tropfen Schwefelsäure versetzt. Dabei bildete sich ein dickflockiger Niederschlag von geronnenem Eiweiß, Fett und Lezithin, der abfiltriert wurde, und es resultierte eine leicht opalisierende hellgelbe Flüssigkeit. Dieses Verfahren der Koagulation hatte sich nach zahlreichen Vorversuchen als das zweckmäßigste erwiesen und sich andererseits auch als das schonendste gezeigt insofern, als eine Beeinflussung der Resultate bei dieser Art der Verarbeitung völlig ausgeschlossen war. — Das Filtrat wurde nun mit Baryt genau neutralisiert, das entstandene Baryumsulfat abfiltriert und die Lösung vorsichtig und langsam bis auf 100 ccm eingeengt; dabei hatte sich eine Menge Albumosen abgeschieden. Diese wurden ebenfalls durch Filtrieren entfernt und das Filtrat mit Schwefelsäure leicht angesäuert, wobei abermals ein Niederschlag von Albumosen entstand, so daß wiederum filtriert werden mußte. Zur Trennung der Mono-Aminosäuren wurde nun das Filtrat im Ueberschuß mit Phosphor-Wolframsäure versetzt und nach 24stündigem Stehen Lösung und Niederschlag gesondert verarbeitet.

Was den Niederschlag anbetrifft, so zeigte er nur sehr wenig kristallinische Beschaffenheit; das sprach von vornherein dafür, daß nicht viel Diaminosäuren in ihm enthalten waren. Zur Trennung der Schmieren, die wohl zum größten Teil aus einem Gemenge von Albumosen, resp. Pepton und Phosphor-Wolframsäure bestand, von den kristallinischen Bestandteilen wurde der Niederschlag mehrmals mit Wasser ausgekocht, die vereinigten Auszüge langsam eingeengt und zur Kristallisation stehen gelassen. Es zeigten sich nach einigen Tagen schön glänzende Kristalle, indes war die Menge so gering, daß ein weiteres Verarbeiten derselben sich nicht verlohnte.

Die Verarbeitung des Filtrats der Phosphor-Wolframsäurefällung wurde in der üblichen Weise vorgenommen, indem die in Lösung befindliche, überschüssige Phosphor-Wolframsäure mit Baryt ausgefällt

1) E. Salkowski, Deutsche med. Wochenschr. 1888, No. 16 und Virchows Archiv. Bd. CXV, S. 339. 1889.

und der überschüssige Baryt wiederum durch Kohlensäure entfernt wurde. Auf diese Weise kam man zu einer Lösung, die neben noch ganz minimalen Mengen von Albumosen, wie der schwache Ausfall der Biuretreaktion zeigte — die Monoaminosäuren enthalten mußte. Die Lösung wurde langsam eingedampft, von dem dabei ausfallenden Rest von Albumosen abfiltriert und schließlich an der Luft zur Verdunstung gebracht. In dem Rückstand, der nur wenig Neigung zur Kristallisation zeigte, waren unter dem Mikroskop Nadeln von Tyrosin und typische Leucinkugeln nachzuweisen. Die Menge war jedoch so gering, daß an eine Isolierung nicht gedacht werden konnte.

Dieser Versuch schien somit, wenn auch die Ausbeute an Spaltprodukten sehr gering war, doch soviel wenigstens zu zeigen, daß eine Spaltung des Eiweiß stattgefunden hat, und daß diese Spaltung wahrscheinlich bis zum Leucin und Tyrosin gegangen war, vielleicht aber auch noch bis zur Abspaltung von Diaminosäuren. — Man konnte nun daran denken, daß der Protoplasma zerstörenden Eigenschaft des Chloroforms die Schuld an diesem spärlichen Ergebnis zuzuschreiben war. Infolgedessen wurde ein zweiter Versuch mit 10, gleichzeitig ein dritter Versuch mit 8 Eiern + 500 ccm Wasser + 10 ccm Toluol aber ohne Chloroform angesetzt. Um Wiederholungen zu vermeiden, beschreibe ich den Verlauf und die Verarbeitung dieser Versuche zugleich. Zur Verwendung kamen wiederum ganz frische Eier (beste Bruteier), die ein durchschnittliches Gewicht von 60—70 g hatten. Nach mehrtägigem Stehen im Brutschrank bei 38° waren erhebliche Veränderungen in den Lösungen vor sich gegangen. Zunächst hatten sich wiederum zwei Schichten gebildet. Die untere Flüssigkeit zeigte zu Anfang einen leicht rosafarbenen Schimmer, der von Tag zu Tag intensiver wurde, dabei einen bläulichen Farbenton annahm und schließlich deutlich hell violett geworden war. Die darüber schwimmende kompakte Schicht verlor während der Zeit immer mehr die gelbe Farbe, und je mehr die untere Flüssigkeit sich dem blauroten näherte, um so blasser wurde die obere geronnene Partie. Schüttelte man die ganze Portion durch, so nahm sie insgesamt einen hellvioletten Ton an, trennte sich aber bald nach einigem Stehen wieder in die beiden Schichten. Dieses Verhalten änderte sich etwa nach einer 14tägigen Dauer des Versuchs. Von da ab blieb nach dem Durchschütteln ein homogener Brei bestehen; derselbe wurde von Tag zu Tag zusehends dünnflüssiger, die violette Farbe verschwand immer mehr, bis schließlich die ganze Lösung ein milchiges Aussehen angenommen hatte. Dasselbe blieb unverändert, bis die Versuche nach 8 Wochen abgebrochen wurden. Auf die Bedeutung der Farbenveränderungen soll unten näher eingegangen werden.

Während der Versuchsdauer trat etwa in der 6. Woche zum ersten Mal eine Andeutung einer Tryptophanreaktion auf. Dieselbe wurde später zwar etwas intensiver, war aber bei der Beendigung des Versuchs immerhin nur mit schwach positiv zu bezeichnen. Gleichzeitig wurde auf freie Phosphorsäure untersucht; und auch diese trat erst gegen Ende der 5. Woche auf und gab am Schluß eine deutlich positive Reaktion. Es kam nun darauf an, nachzuweisen, ob die Phosphor-

säure von Paranukleïn stammt, das sich in großer Menge im Ovovitellin findet, oder aus dem Lecithin. War das letztere der Fall, so mußte außer freier Phosphorsäure noch die andere Komponente, das Glycerin, frei in der Lösung sich befinden. Um hierfür den Nachweis zu führen, wurden nach Beendigung des Versuchs 100 ccm von dem Brei abgenommen, auf dem Wasserbad bei gelinderter Temperatur bis auf die Hälfte eingeengt, und dann in absoluten Alkohol unter stetem Umrühren hineingetropft. Der hierbei entstandene Niederschlag wurde abfiltriert, das alkoholische Filtrat möglichst weit eingeengt und der Rückstand mit Wasser aufgenommen. Dabei fiel ein Teil des Lecithins aus. Der in die Lösung mit hineingegangene Teil wurde durch Ausschütteln mit Aether aus derselben extrahiert und die Lösung, in der nun das Glyzerin enthalten sein mußte, bis zum dünnen Syrup eingeengt. Mit diesem wurde nun die von Wohl und Neuberg[1]) empfohlene Reaktion (Erhitzen mit Borsäure) auf Akroleïn vorgenommen, und es entstand dabei der für Akroleïn typische stechende Geruch, während Lakmuspapier, das mit salpetersaurem Silber getränkt war, durch das entwickelte Gas sich schwärzte. Danach unterliegt es keinem Zweifel, daß ein Teil des in der Lösung befindlichen Phosphors aus dem Lecithin stammt; der andere Teil ist sicherlich auf Kosten des Paranukleïns zu setzen, das, wie ich bereits betonte, sich in so großen Qualitäten im Vitellin vorfindet. Wie die Mengenverhältnisse hier liegen, entzieht sich natürlich vollkommen unserer Schätzung, ändert aber durchaus nichts an der Beurteilung des Befundes.

Die weitere Verarbeitung geschah nun in der bereits oben geschilderten Weise und hat folgendes Ergebnis. Die Diaminosäurefraktion bestand in beiden Versuchen wiederum aus Schmieren und lieferte bei mehrmaligem Auskochen mit heißem Wasser nur wenig kristallisierte Produkte. Dieselben wurden aus sämmtlichen 3 Versuchen vereinigt und mittels Baryt von der Phosphor-Wolfram-Säure befreit. Nachdem dann der überschüssige Baryt durch Kohlensäure entfernt war, wurde das Filtrat auf die Diaminosäuren untersucht. Bei den geringen Substanzmengen mußte ich mich begnügen, durch Fällungsmittel die Anwesenheit der einzelnen Säuren festzustellen; es trat ein Niederschlag ein mit Quecksilberacetat und mit alkoholischer Pikrinsäurelösung, dagegen kein Niederschlag durch alkoholische Pikrolonsäurelösung. Danach scheinen Histidin und Lysin in der Lösung zugegen gewesen zu sein; bestimmtes läßt sich darüber ohne Elementaranalysen der betreffenden Substanzen natürlich nicht aussagen.

In dem Filtrat der Phosphor-Wolframsäure-Fällung fand sich neben Traubenzucker ein Gemisch von Leucin, Tyrosin und Cystin. Die Trennung der 3 Produkte geschah so, daß das Leucin mit Wasser in Lösung gebracht und von dem Rückstand abfiltriert wurde. Beim Einengen der Lösung schied sich Leucin in typischen Kügelchen ab und es konnte an reiner Substanz 0,6 g gewonnen werden. Der Rückstand, bestehend aus Tyrosin und Cystin wurde zur Reinigung in Ammoniak gelöst und mit Knochenkohle entfernt. Es resultierten

1) Wohl und Neuberg, Bericht d. deutschen chem. Gesellsch. 1898.

2 g Substanz. Unter dem Mikroskop sah man die für Tyrosin typischen büschelförmigen Nadeln und dazwischen vereinzelt sechseckige Täfelchen, wie sie für Cystin charakteristisch sind. Die Substanz gab eine starke Millonsche Reaktion und die Piriasprobe. Zur Trennung beider Körper wurde das Verfahren von Embden[1]) angewandt; die ganze Substanz wurde mit verdünnter Salpetersäure behandelt, dabei ging das Tyrosin in Lösung, während das Cystin ungelöst zurückblieb. Die Menge des Cystin betrug 0,05 g. Durch den Schmelzpunkt, seine Kristallform und durch die bleischwärzende Reaktion war es als solches hinreichend charakterisiert. Es war nur merkwürdig, daß das Cystin nicht mit Phosphor-Wolframsäure gefällt worden war, wie es doch Winterstein[2]) im Gegensatz zu Mörner[3]) behauptet. Vielleicht ist hier die geringe Quantität — über diesen Punkt macht Winterstein keine näheren Angaben — die Ursache, weshalb das Cystin der Fällung durch Phosphor-Wolframsäure entgangen ist. — Es sind demnach in dieser Fraktion Leucin, Tyrosin und geringe Mengen von Cystin gefunden worden.

Was nun die Veränderung des Farbstoffes angeht, so deutet dieselbe auf eine intensive Oxydationskraft hin, die sich bei der Autolyse geltend gemacht hat. Denn das Vitellolutein nimmt nur bei Behandlung mit Salpetersäure zuerst eine grüne, dann eine blaue Farbe an, dann wird es gelb und schließlich farblos. Die blaue Farbe war deutlich wahrzunehmen und gab zusammen mit dem roten Farbstoff, dem Vitellorubin, die oben beschriebene hellviolette Farbe. Im weiteren Verlauf nahm dann die Zersetzung der beiden Farbstoffe zu, sodaß schließlich eine weißlich-gelbe Lösung resultierte.

Wenn noch einmal die Resultate unserer Untersuchung kurz zusammengefaßt werden dürfen, so haben wir bei der Autolyse von Hühnereiern gefunden zunächst eine Veränderung (Oxydation?) des Vitellolutein und des Vitellorubin, dann eine Zersetzung des Eiweißes bis zum Tyrosin, Leucin, Cystin, vielleicht auch Histidin und Lysin und schließlich eine teilweise Zerlegung des Lecithins. Diese Befunde deuten auf recht wirksame Fermente im Hühnerei, und wenn wir dieselben nach dem Vorgang von Salkowski mit Namen belegen wollen, dann hätten wir

1. ein proteolytisches,
2. ein lipolytisches,
3. ein kromolytisches Ferment im Ei.

Ob es als solches im Ei sich findet, oder nur als Zymogen, das erst vielleicht bei der Entwicklung des Embryo durch die Wärme in Tätigkeit gesetzt wird, das läßt sich ohne weiteres nicht entscheiden.

Welche Bedeutung diesen Fermenten zuzuschreiben ist, ist, jetzt schon zu sagen, sehr schwer; möglich, daß ihre Anwesenheit ein unbedingtes Erfordernis für die Entwicklung des Embryo ist, möglich aber auch, daß sie erst ihre Wirksamkeit entfalten, wenn der Embryo

1) Embden, Zeitschr. f. physiolog. Chemie. XXXII. 94. 1901.
2) Winterstein, Zeitschr. f. physiolog. Chemie. XXXIV. 153. 1902.
3) Mörner, Zeitschr. f. physiolog. Chemie. XXVIII. 603. 1899.

bereits eine bestimmte Größe angenommen, möglich, daß sie den Fond bilden, aus dem das junge Hühnchen seine Fermente nimmt, die es zum weiteren Leben notwendig braucht. Das alles zu entscheiden, muß der Zukunft überlassen bleiben. Jedenfalls ist vom teleologischen Standpunkt das Vorkommen von Fermenten im Hühnerei wohl zu verstehen. Denn während beim Säugetier der Embryo bis zu einer weit vorgeschrittenen Entwicklung mit dem mütterlichen Blutkreislauf eng verbunden ist und aus ihm alles schöpft, was er zu seinem Fortkommen braucht, ist bei den Vögeln schon frühzeitig, noch vor der Entwicklung des Embryo, eine Trennung vom mütterlichen Organismus eingetreten, und das junge Hühnchen muß im Ei bereits alles vorfinden, was zu seinem weiteren Wachstum und Gedeihen notwendig ist.

XLIII.

Ueber die Bildung von Bernsteinsäure in Liebigs Fleischextrakt.

(Aus der I. med. Klinik der Univ. Berlin, Laboratorium für Krebsforschung.)

Von

Hans Wolff,

Berlin.

Im Mai vorigen Jahres publizierten Kutscher und Steudel[1]) eine Arbeit „Ueber Methoden zur Begutachtung des Fleischextraktes.“ In dieser Veröffentlichung teilen die Verfasser die interessante Beobachtung mit, daß sie in Liebig's Fleischextrakt Bernsteinsäure in erheblichen Quantitäten fanden. Die Frage nach dem Ursprung der Säure ließen die Verfasser offen. Nur das betonen sie, daß die bebekannten Quellen der Bernsteinsäurebildung im Fleisch: Fäulnis und Autolyse nicht in Frage kommen, da beide Vorgänge das Fleisch, d. h. das Ausgangsmaterial zur Bereitung des Extraktes in genußwidrigen Zustand versetzen würden. Dies steht aber in direktem Gegensatz zu der allgemein anerkannten Vorzüglichkeit von Liebigs Extrakt. Nun war früher das Fleisch entweder ganz frisch oder stark faulend auf seinen Gehalt an Bernsteinsäure hin untersucht worden. Diese Untersuchungen hatten das Resultat, daß ganz frisches Fleisch die Säure nicht enthält, daß diese sich aber in stark faulendem Material in großer Menge vorfindet. Mir schien es daher nicht unwahrscheinlich, daß in einem Zwischenstadium, in dem man das Fleisch nicht mehr als frisch, aber auch noch nicht als faul bezeichnen kann, genügend Bernsteinsäure gebildet ist, um die von Kutscher und Steudel im Fleischextrakt gefundenen Quantitäten zu erklären. Eine in diesem Sinne damals unternommene Arbeit[2]) zeigte indessen, daß diese Erklärung unzutreffend ist, daß nur bei intensivster Fäulnis größere Mengen Bernsteinsäure im Fleisch zu finden sind.

Fast gleichzeitig mit meiner Publikation dieser Ergebnisse er-

---

1) Zeitschr. f. phys. Chemie. 38. (1903).
2) Beiträge zur chem Phys. u. Pathol. IV, 254 (1903).

schien eine Veröffentlichung Siegfrids[1]). In dieser zweifelt der Autor das Vorhandensein der Bernsteinsäure in Liebigs Fleischextrakt überhaupt an und spricht die Ansicht aus, die er durch einige Versuche unterstützt, Kutscher und Steudel hätten durch Ammonsulfat und Schwefelsäure, welche Agentien sie zur Isolierung der Bernsteinsäure anwandten, die sog. Phosphorfleischsäure zersetzt und, da als deren Spaltungsprodukt Bernsteinsäure auftritt, diese irrtümlich für präformiert gehalten.

Diese Erklärung, die an und für sich ganz plausibel wäre, schien mir nun doch unwahrscheinlich zu sein. Wird nämlich die Phosphorfleischsäure (deren Existenz übrigens noch immer nicht ganz sichergetellt ist) durch Ammonsulfat und Schwefelsäure zersetzt, so wäre zu erwarten, daß in jedem Fleischextrakte, in dem Phosphorfleischsäure enthalten ist, falls bei der Isolierung der Bernsteinsäure diese genannten Agentien zur Anwendung kommen, Bernsteinsäure gefunden würde.

Nun hatte ich aber in den frischen Fleischextrakten seinerzeit keine Bernsteinsäure nachweisen können. Da aber die Extraktion im Schütteltrichter (besonders bei Anwendung des doppelten Volumens Aether-Alkohols als wäßrige Lösung), wie ich sie ausführte, nur ca. 6 Stunden in Anspruch nimmt, die Extraktionen Kutscher und Steudels hingegen 14 Tage dauerten, so wäre denkbar, daß erst die längere Einwirkung der genannten Agentien die von Siegfried angenommene Wirkung ausübt. Das Nichtauffinden von Bernsteinsäure in frischen Fleischextrakten war also kein sicherer Beweis dafür, daß nur präformierte Bernsteinsäure von Kutscher und Steudel isoliert war.

Das einfachste Mittel, um präformierte Bernsteinsäure in Liebigs Fleischextrakt nachzuweisen, schien mir zu sein: die Extraktion der Bernsteinsäure erst nach der Entfernung der Phosphorfleischsäure vorzunehmen. Eine einfache Betrachtung ergibt nämlich, daß es möglich ist, einen Teil der präformierten Bernsteinsäure — aber nur einen Teil — bei der Fällung der Phosphorfleischsäure als Karniferrin in Lösung zu halten:

Die Fällung der Phosphorfleischsäure in Form des Eisensalzes, des Karniferrins wird nach Siegfrid in der Weise ausgeführt, daß man — nach Entfernung der Phosphate — abwechselnd Eisenchlorid und Ammoniak (zur Abstumpfung der sauren Reaktion bis zur schwach sauren) zu dem Extrakte fügt. Genau unter diesen Bedingungen wird aber auch die Bernsteinsäure gefällt: Versetzt man eine Lösung von Bernsteinsäure mit Eisenchlorid, so färbt sich die Flüssigkeit braun durch Bildung eines kolloidalen Eisensalzes. Fügt man jetzt Ammoniak zu der erhitzten Lösung, so fällt das Eisenchlorid gallertig aus. Die Menge der ausgefällten Säure ist nun abhängig von der Menge des ausgefällten Ammoniaks, doch gelingt es nicht, sämtliche Bernsteinsäure als Eisensalz zu fällen. Erst nach längerem Stehen in der Kälte und bei einem Ueberschuß an Eisenchlorid wird der Rest des Eisensalzes ausgeschieden.

1) Zeitschr. f. phys. Chemie. 39. 126.

Nach Versuchen[1]) mit reiner Bernsteinsäurelösung fallen
bei $^1/_4$ Neutralisation mit Ammoniak 3,4 %,
„ $^1/_2$ „ „ „ 60,3 %,
„ $^3/_4$ „ „ „ 81,5 %,
„ genauer Neutralisation . . . 87,9 %.

Bei weiterem Zusatz von Ammoniak wird die Lösung zunächst nicht alkalisch, sondern das gebildete bernsteinsaure Eisen wird zum Teil zersetzt und Bernsteinsäure geht wieder in Lösung. Indessen gelingt es nicht, auch bei großem Ueberschuß von Ammoniak den Niederschlag vollständig zu zersetzen und ihm alle Bernsteinsäure zu entziehen.

Aus diesen Versuchen geht also hervor, daß es bei der Fällung des Karniferrins unmöglich ist, die gleichzeitige Fällung präformierter Bernsteinsäure zu vermeiden.

Andererseits bleibt von der präformierten Bernsteinsäure ein Teil in Lösung. Derselbe wird kleiner sein als bei der Fällung reiner Bernsteinsäurelösung, da die im Fleischextrakt befindlichen Kolloide und Salze eine stärkere „Ausflockung“ des kolloidalen bernsteinsauren Eisens bewirken dürften.

Somit war der Weg vorgezeichnet, auf dem ich den Nachweis führen konnte, daß Bernsteinsäure präformiert im Fleischextrakt vorkommt. 50 g Fleischextrakt in Wasser gelöst und nach Siegfrids Angaben das Karniferrin zur Fällung gebracht. Dabei wurde Ammoniak nicht bis zur schwach sauren, sondern bis zur genau neutralen Reaktion zugesetzt. Das Filtrat wurde dann mit Ammonsulfat und Schwefelsäure versetzt und durch Aether-Alkohol die Bernsteinsäure extrahiert. Aus dem Aetherextrakt wurde — nach Verdunsten des Aethers — das Silbersalz unter früher von mir beschriebenen Kautelen gefällt. Aus diesem wurde schließlich mit Salzsäure die Bernsteinsäure frei gemacht und sowohl das gebildete Chlorsilber als auch die kristallisierte Säure gewogen.

Andererseits wurde der Niederschlag, der aus Karniferrin + bernsteinsaurem Eisen bestand, mit verdünnter Schwefelsäure zerlegt und daraus die Bernsteinsäure extrahiert und bestimmt. Dabei war stets dann keine Bernsteinsäure zu finden, wenn auch das Filtrat vom Karniferrin säurefrei war. (Es tritt dabei also keine Spaltung des hypothetischen Karniferrins ein.)

Auf diesem Wege wurden 11 Extrakte (je 50 g) geprüft, und zwar mit folgendem Resultate:

	Im Filtrat vom Karnif.		Im Karnif.-Niederschlag		Summa aus AgCl ber.	gew.
	aus AgCl ber.	direkt gew.	aus AgCl ber.	gewogen	mg	mg
1.	0,041	0,035	0,186	0,167	227	202
2.	0,007	0,002	0,015	0,009	22	11
3.	0,101	0,094	0,331	0,308	432	402

1) Die Bernsteinsäurelösung wurde heiß mit den berechneten Mengen Ammoniak versetzt und mit Eisenchlorid gefällt. Ebenso wurde heiß filtriert. Dann wurde das Eisensalz und nach dem Verbrennen das Eisenoxyd gewogen. Die Gewichtsdifferenz ergibt dann den Gehalt an organischer Substanz i. e. Bernsteinsäure.

	Im Filtrat vom Karnif. aus AgCl ber.	direkt gew.	Im Karnif.-Niederschlag aus AgCl ber.	gewogen	Summa aus AgCl ber. mg	gew. mg
4.	0,000	—	—	—	—	—
5.	0,058	0,049	0,171	0,165	229	214
6.	nicht bestimmbare Spuren		desgleichen		Spuren	
7.	„	„	„ 0,046	0,031	46	31
8.	0,156	0,147	0,573	0,562	729	709
9.	0,079	0,072	0,191	0,180	270	252
10.	—	—	—	—	—	—
11.	0,022	0,015	0,109	0,100	131	115

Bernsteinsäure kommt also in vielen, aber nicht in allen Fleischextrakten präformiert vor.

Nach Erledigung dieser Frage wandte ich mich der nach dem Ursprung der Bernsteinsäure zu: Daß die Bernsteinsäure bereits vor Bereitung des Extraktes in dem Fleisch gebildet ist, kann kaum angenommen werden. Diese Annahme wäre ja gleichwertig mit der, daß faules oder stark autolysiertes Fleisch — also genußwidriges Material — zur Anwendung käme. Wenn das Fleisch aber keine Bernsteinsäure enthält, so ist die Vermutung naheliegend, daß die Bereitung des Extraktes mit Bildung der Säure verknüpft ist.

Die Lösung dieses Problems kann indessen nicht vollständig sein, da die Details bei der Herstellung von Liebigs Extrakt geheim gehalten werden. Deshalb mußte ich mich mit einer Anzahl von Versuchen begnügen, bei denen am meisten eine Zersetzung der Extraktivstoffe und Abspaltung von Bernsteinsäure erwartet werden durfte.

Meiner Ansicht nach kamen hauptsächlich drei Vorgänge dabei in Betracht. Zuerst das Eindampfen der wässerigen Extrakte bis zur Syrupkonsistenz, dann Extraktion bei erhöhter Temperatur bezw. Erhitzen des fertigen Extraktes und schließlich Zusatz von Salz. Diese Operationen wurden in folgender Weise mit einander kombiniert:

5 Kilo Fleisch wurden zerkleinert und bei Zimmertemperatur mehrfach extrahiert. Die wässerigen Auszüge wurden auf 5 l eingedampft, nachdem von anfänglich sich ausscheidenden Eiweißstoffen filtriert war. 1 l — entsprechend 1 kg Fleisch — wurde sogleich auf Bernsteinsäure untersucht; Resultat negativ. 1 l wurde eingedampft, bis der Syrup eine dem Liebigschen Extrakt ähnliche Konsistenz hatte. 1 l wurde mit 3 g Kochsalz (ca. $^1/_8$ des Gewichts an syrupösem Extrakt) versetzt und eingedampft, 1 l wurde mit 2 g Natriumphosphat ebenso behandelt und schließlich der Rest nach dem Eindampfen (ohne Zusatz von Salz auf 120° in Wasserdampfatmosphäre 1 Stunde lang erhitzt. Alle Extrakte waren vollständig bernsteinsäurefrei. 6 kg Rindfleisch wurden bei Zimmertemperatur extrahiert. Nach dem Einengen auf 6 l wurden die Extrakte dann im Autoklaven 1 Stunde lang auf 120° erwärmt. 1 l wurde dann sogleich untersucht, die übrigen nach dem Eindampfen zum Syrup und zwar: 1. ohne Zusatz, 2. mit Kochsalz (3 g), 3. mit 2 g Natriumphosphat; 4. und 5. Erhitzen des fertigen Extraktes auf 120° und zwar 4. 1 Stunde, 5. 2 Stunden lang. Alle Extrakte erwiesen sich

als bernsteinsäurefrei, nur der letzte (5.) enthielt Spuren der Säure. Diese rühren jedenfalls von beginnender Fäulnis her, da die Untersuchung dieses Extraktes durch anderweitige Arbeiten kürzere Zeit unterbrochen werden mußte. (Auch würde der Gehalt, der äußerst gering war und sich nur gerade noch mit Neubergs Pyrrolprobe nachweisen ließ, nicht die in den meisten Extrakten gefundenen Quantitäten erklären.) Endlich wurden 6 kg Rindfleisch in derselben Weise bearbeitet, nur wurden nicht die wässerigen Extrakte auf 120° erhitzt, sondern die Extraktion selbst bei dieser Temperatur vorgenommen, um den bei der Extraktion nicht in Lösung gehenden Eiweißstoffen Gelegenheit zur Zersetzung zu geben. Auch diese Versuche verliefen ohne Bildung von Bernsteinsäure.

Falls nicht ein besonderer unbekannter Vorgang bei der Fabrikation die Bernsteinsäure erzeugt, so schien mir nach diesen Versuchen der Schluß gerechtfertigt, daß die Entstehung der Bernsteinsäure erst im fertigen Extrakt stattfindet. Dieser Schluß scheint mir auch durch die Tatsache unterstützt zu werden, daß es Extrakte gibt, die keine Bernsteinsäure enthalten. Wäre ein Vorgang während der Fabrikation die Ursache zur Bildung der Säure, so sollte man erwarten, daß bei allen Extrakten gleichmäßig, ja sogar vielleicht in annähernd denselben Mengen die fragliche Substanz zu finden wäre. Daß dies nicht der Fall ist, wurde ja oben gezeigt.

Ist diese Schlußfolge aber richtig, so ist auch die Annahme gerechtfertigt, daß die Bildung der Bernsteinsäure in dem fertigen Extrakt vor sich geht. In diesem Sinne wurden nun folgende Versuche angestellt:

Drei Pfund Schabefleisch wurden mit Wasser bei Zimmertemperatur ausgelaugt. Die Extrakte eingeengt, von ausgeschiedenen Eiweißstoffen filtriert und schließlich zum dicken Syrup verdampft. Der Syrup wurde in drei gleiche Teile geteilt und jede Portion in eine besondere Flasche gefüllt. Die 3 Flaschen wurden gleichzeitig nach Verschluß mit Wattepfropfen 1 Stunde lang auf 95° erhitzt. Nunmehr wurde 1 Flasche sofort geöffnet und auf den Gehalt an Bernsteinsäure geprüft: Es fanden sich Spuren der Säure darin; die „Hustenprobe“ war positiv, doch war die Menge so gering, daß Neubergs Pyrrolprobe versagte.

Die zweite Flasche blieb — bei Zimmertemperatur — 45 Tage stehen. Die nach diesem Zeitraum vorgenommene Untersuchung ergab, daß wägbare Mengen Bernsteinsäure gebildet waren. [Die Isolierung der Säure wurde unter Anwendung von Ammonsulfat und Schwefelsäure ausgeführt, ohne daß erst die „Phosphorfleischsäure“ entfernt war — da dieselbe Methode bei der oben erwähnten Kontrollprobe angewendet wurde, war eine Abspaltung von Bernsteinsäure aus der „Phosphorfleischsäure“ ausgeschlossen — wenn man nach den oben mitgeteilten Versuchen überhaupt noch an der Existenz der Bernsteinsäure als Spaltungsprodukt der Phosphorfleischsäure festhalten will.]

Die Menge der Säure betrug aus dem Chlorsilber berechnet 0,031, gewogen 0,024 g.

Da die Portion meines Extraktes einem Pfund Fleisch entspricht,

da ferner (nach König, Chemie der menschlichen Nahrungs- und Genußmittel, zitiert) 35 kg Rindfleisch 1 kg Liebigs Extrakt ergeben, so entspricht 1 Pfund Fleisch ca. 15 g Extrakt. Um einen Vergleich mit den Seite 4 mitgeteilten Zahlen zu ermöglichen, muß daher die gefundene Menge Extrakt mit $^{50}/_{15} = ^{10}/_{3}$ multipliziert werden. Dann ergeben sich folgende Zahlen:

Aus Ag Cl berechnet 0,100 g; direkt gewogen 0,080 g Bernsteinsäure.

Die dritte Portion wurde 30 Tage später, also im ganzen $2^{1}/_{2}$ Monat nach der Herstellung untersucht. In dieser Portion wurden 0,056 bezw. 0,0049 (berechnet bezw. gewogen) gefunden, oder nach Umrechnung auf 50 g Extrakt 187 mg (aus AgCl berechnet) bezw. 163 mg (direkt gewogen). Diese Zahlen fallen durchaus in die Größenordnung der in Liebigs Extrakt gefundenen Mengen.

Um nun ganz sicher jede Bakterienwirkung auszuschließen, war ein zweiter Versuch unternommen worden. Nur ein Unterschied bestand in der Sterilisierung: Die 3 Portionen Extrakt wurden an drei auf einander folgenden Tagen je eine Stunde lang sterilisiert. Zu meinem größten Erstaunen konnte ich in diesen Portionen nicht die geringste Menge Bernsteinsäure auffinden. [Die Untersuchungen wurden in denselben Zwischenräumen wie beim ersten Versuch vorgenommen.] Aus dieser Tatsache zog ich den Schluß, daß in dem erstbeschriebenen Versuch Bakterien und zwar sporenbildende Bakterien — da sonst wohl die einmalige Sterilisation genügt hätte, um ein Weiterwachsen zu verhindern — die Ursache der Bersteinsäurebildung gewesen sind.

Es handelte sich also jetzt noch darum, festzustellen, ob man diese Folgerung bezw. Tatsache auf Liebigs Extrakt übertragen kann. Mit andern Worten: Sind in Liebigs Fleischextrakt Bakterien resp. Sporen derselben, die imstande sind, aus Extrakten Bernsteinsäure zu bilden.

Zunächst war demnach festzustellen, ob in Liebigs Fleischextrakt sich Bakterien vorfinden. Nach 3 Versuchen, die in dieser Richtung angestellt wurden, glaube ich diese Frage bejahen zu dürfen.[1])

Um sicher zu sein, daß die Bakterien nicht etwa nur an der Oberfläche des Extraktes zu finden sind, wurde folgendes Verfahren zum Abimpfen eingeschlagen:

Die Büchse mit Liebigs Fleischextrakt (es wurde natürlich zu jedem der drei Versuche eine frische Büchse benutzt), wurde von Kapsel und Korken befreit, indem die Oeffnung schräg nach unten gehalten wurde. Mit einem ausgeglühten Spatel wurde dann die Oberfläche des Extraktes entfernt und mittels eines sterilen Glasröhrchens der frischen Schnittfläche ein Pröbchen entnommen und in ca. 8 ccm steriler Bouillon aufgelöst. In der Bouillon hatte sich schon am nächsten Tage eine recht ansehnliche Kultur gebildet. Dieselbe wurde auf 1 Liter wässerigen Fleischextraktes übertragen. Nach 8 Tagen wurde der Kolben geöffnet und der Inhalt auf Bernsteinsäure geprüft.

---

1) Die Darstellung der Kulturen hatte Herr Dr. Fleischmann, Volontär an der Klinik, übernommen, wofür ich ihm an dieser Stelle meinen herzlichsten Dank ausspreche.

Der Aetherextrakt ließ schon freiwillig Bernsteinsäure kristallisieren; da dieser Versuch nur als Vorversuch dienen sollte, wurde von einer quantitativen Bestimmung Abstand genommen.

Bei den beiden nächsten Versuchen wurde der Liebigsche Extrakt nicht in Bouillon, sondern in Agar gelöst und nach dem Kochschen Plattenverfahren Reinkulturen dargestellt. In beiden konnten je zwei (sporenbildende) Bakterien isoliert werden, von denen einer augenscheinlich mit dem aus dem anderen Extrakt identisch war und dem bekannten Heubazillus sehr ähnelte. Die beiden anderen (also jeder aus einem anderen Extrakt) scheinen Verschiedenheiten aufzuweisen und zeigten sich auch in ihrer chemischen Wirksamkeit unähnlich. Eine nähere Charakterisierung und Bestimmung der Bakterien wurde nicht vorgenommen, da es ja für die Beantwortung der gegebenen Frage gleichgiltig ist, ob stets dieselben Bakterien und welche in den verschiedenen Fällen im Fleischextrakt zu finden sind.

Von den erhaltenen 4 Reinkulturen (die demnach jedenfalls nur 3 verschiedenen Bakterien entsprachen), wurde auf je 1 Liter Extrakt abgeimpft — natürlich unter Beobachtung der aseptischen Kautelen. 1 Liter dieses Extraktes entsprach 0,4 kg Fleisch. Die Lösung war, wie an einer Probe konstatiert wurde, völlig bernsteinsäurefrei.

Bei dem ersten Versuch, bei dem die Bakterien zur Entwicklung kamen, wurde nur von einem der Bakterien (dem Heubazillus ähnlichen) Bernsteinsäure in reichlicher Masse gebildet, nämlich 0,093 g aus AgCl berechnet, 0,084 g gewogen, d. h. auf 50 g Fleischextrakt berechnet: 0,407 bezw. 0,368 Bernsteinsäure.

Die andere Kultur wuchs auf dem Extrakt verhältnismäßig spärlich, gebildet wurde an Bernsteinsäure:

0,012 g bezw. 0,007 g berechnet auf 50 g Extrakt,
0,052 g bezw. 0,031 g.

Bei dem zweiten Versuch dauerte die Einwirkung der Bakterien 10 Tage. Dabei wurden an Bernsteinsäure gebildet:

von dem Heubazillus ähnlichen 0,285 bezw. 0,260 g,
von dem zweiten 0,098 bezw. 0,088 g

auf 50 g Fleischextrakt berechnet:

1,25 g bezw. 1,14 g Bernsteinsäure und
0,445 g bezw. 0,385 g "

Die Extrakte waren nach Einwirkung der Bakterien weder im Geruch noch Geschmack verändert. Die Bildung flüchtiger Säuren konnte nicht beobachtet werden, dagegen ließen sich geringe Quantitäten Milchsäure nachweisen.

Nach diesen Versuchen scheint es mir erwiesen, daß mindestens ein Teil der Bernsteinsäure in Liebigs Fleischextrakt Bakterienwirkung zuzuschreiben ist. Voraussichtlich sind diese Bakterien allgemein verbreitete, die bei der Fertigstellung des Extraktes in denselben hineinfallen und dann keiner oder wenigstens nicht genügender Sterilisation unterworfen werden. Im Laufe der Zeit werden dann diese Bakterien Bernsteinsäure in dem Extrakt bilden. — Jedenfalls langsamer als in den wäßrigen Extrakten. Auch ist es denkbar, daß bisweilen die Menge der Sporen so gering ist, daß die Sterilisation

genügt und alle Bakterien samt Sporen abgetötet werden. In diesem Fall würde dann natürlich keine Bernsteinsäurebildung eintreten und so finden dann auch die bernsteinfreien Extrakte ihre Erklärung [1]). Daß die Bakterien keine gesundheitlich schädlichen Stoffe bilden, wurde schließlich noch dadurch bewiesen, daß Kaninchen größere Quantitäten der Nährbouillon eingegeben wurden. Irgend eine Aenderung in dem Befinden der Tiere konnte nicht konstatiert werden.

Um die Resultate dieser Arbeit nochmals kurz zusammenzustellen, möge wiederholt werden, daß

1. der Nachweis geführt wurde, daß präformierte Bernsteinsäure in Liebigs Fleischextrakt in vielen Büchsen existiert,
2. wahrscheinlich gemacht wurde, daß die Bernsteinsäurebildung nicht während der Fabrikation bezw. durch dieselbe entsteht,
3. Bakterien in dem Extrakt zu finden sind, die aus wäßrigen Fleischextrakten Bernsteinsäure in großer Menge zu bilden imstande sind.

Zuletzt möchte ich noch darauf hinweisen, daß beim faulenden Fleisch möglicherweise nicht die eigentlichen Fäulnisbakterien, sondern andere, mit ihnen vergesellschaftete, die denen im Fleischextrakt gefundenen ähnlich oder identisch sind, die Bildung der Bernsteinsäure hervorrufen könnten.

---

1) Eine andere Erklärung ist die, daß die betreffende bernsteinsäurefreie Büchse jüngeren Datums ist und die Bakterien sich noch nicht entwickelt haben.

XLIV.

Ueber das Wesen der Kakkė (Beriberi).

(Aus dem Institut für allgem. Pathologie und pathologische Anatomie der Kaiserl. Universität Tokio.)

Von

K. Yamagiwa unter Mitwirkung von **Yamanouchi,**

Tokio.

I. Einleitung.

Neuerdings hat M. Glogner im Aufsatz: „Ueber Fragmentation der Herz- und Skelettmuskulatur und Kontinuitätstrennungen des elastischen Gewebes bei Beriberi sowie über das Wesen dieser Krankheit" seine durch die histologische Untersuchung des Kakkématerials gewonnene Anschauung über das Wesen von Kakké veröffentlicht (1). Während er früher noch die von ihm sogen. „vasomotorische Form" von Beriberi als eine besondere Form derselben beschrieben hatte (2), hat er diesmal meine Ansicht über das Wesen der Kakké[1]) in meiner inzwischen erschienenen Arbeit (3) anerkannt, als er schreibt, „daß das Wesen der Beriberi in den Veränderungen des Herzens und Gefäßapparats" zu suchen sei, obwohl er dabei auf meine eben zitierte Arbeit nicht Rücksicht nahm. Auch in der Behauptung, „daß ein typischer Fall von Beriberi, wie die erwähnten Fälle sämtliche sind, ohne eine deutliche Erkrankung der peripherischen Nerven verlaufen kann, daß das Wesen der Beriberi deshalb niemals, wie dies seit 20 Jahren angenommen wird, in einer Erkrankung der peripherischen Nerven bestehen kann", ist er ganz unserer Meinung geworden, indem unser Herr Prof. M. Miura zuerst gegen die Lehre von Kakkéneuritis ins Feld zog (4) und auch in der erwähnten Arbeit die Nervendegeneration als sekundäre, nicht als wesentliche Veränderung bei Kakké betrachtet habe. Beriberi ist somit für Glogner jetzt im ganzen eine „vasomotorische Form" geworden. In dieser Hinsicht stehen wir also zu meiner großen Freude nunmehr mit ihm auf einem gemeinschaftlichen Boden.

Was weiter nun die Veränderungen am Herzen und Gefäßapparate anbetrifft, so scheint es mir leider, daß unsere Ansichten wieder etwas auseinandergehen. Während ich den Sitz der wesentlichen Veränderung in die Peripherie des großen und kleinen Kreislaufes verlege, und die Natur derselben als die Kontraktion

1) Das Wesen der Kakké ist in der Widerstandszunahme in der Peripherie des großen und kleinen Kreislaufes zu suchen, welche auf der Kontraktion der feineren arteriellen Aeste beruht.

(und möglicherweise Hypertrophie) der glatten Muskelfasern in der Media von den feineren Arterienästen charakterisiere, erblickt Herr Glogner „das Wesen der Beriberi in einer primären Erkrankung (Fragmentation) der Herz- und Skelettmuskulatur, sowie in Kontinuitätstrennungen des elastischen Gewebes in den Gefäßen, besonders in der Art. pulmon. und ihren Aesten“. So möchte er Kakké oder Beriberi anstatt der „Polyneuritis endemica“ von Scheube (5) und Baelz (6) mit einem neuen Namen „Polymyositis“ taufen, oder sogar „Muskelbruchkrankheit“ nennen.

1. Weil nun erstens seine Ansicht z. B. im Berichte Plehns gewisse Anerkennung findet, der übrigens in der Kakkéleber für Kakké etwas eigentümliche Veränderung entdeckt zu haben glaubt (7) und zweitens weil Glogners Angabe über die Kontinuitätstrennungen des elastischen Gewebes in der Art. pulmon. und ihren Aesten, welche er in seinen angeführten drei Fällen deutlich gesehen haben will, für mich als eine neue und interessante Tatsache erscheint, habe ich Herrn Dr. Yamanouchi, Assistenten im pathologischen Institut, veranlaßt, Schnitte aus der Art. pulmon. der Kakkéleiche anzufertigen. 2. Von der Brüchigkeit der Skelettmuskulatur jedoch haben die Autoren und auch ich schon geschrieben. 3. Ebenso habe ich auch die Fragmentatio myocardii seit der Rückkehr aus Deutschland im Jahre 1894[1]) jährlich an den Kakkéherzen der akuten Fälle mehr weniger beobachtet und den Studenten demonstriert, obgleich ich bisher darüber nicht besonders publiziert habe. Deswegen habe ich Kakkéherz und Skelettmuskel nicht einer erneuten Untersuchung unterzogen. 4. Endlich in Bezug auf die Nerven äußert er sich vorsichtig, indem er nicht absolut verneint, daß „eine Degeneration der peripherischen Nerven bei Beriberi vorkomme“, wenn er auch in seinen 6 Fällen keine Degeneration konstatieren konnte. Deshalb habe ich diesmal darauf verzichtet, die histologische Untersuchung der Kakkénerven zu wiederholen. Zudem sind wir ja fest davon überzeugt, daß die Kakkénerven sehr oft in eine einfache Degeneration geraten.

Die vorliegende kleine Arbeit bezweckt demnach in erster Linie, die Angabe Glogners über die Kontinuitätstrennungen des elastischen Gewebes an den Querschnitten der Art. pulmon. aus 8 sicher diagnostizierten und anatomisch festgestellten Kakkéfällen nachzuprüfen; dann an der Hand dieses Befundes und unserer sonstigen Kenntnisse über Kakké die Glognersche Ansicht über das Kakkéwesen kritisch zu betrachten.

II. Eigene Untersuchung.

A. Histologischer Befund an den Querschnitten der A. pulmonalis der Kakkéleiche.

Jedesmal ist eine kurze Strecke von der A. pulmonalis etwas oberhalb von Pulmonalostium zirkulär herausgeschnitten, und in der Müllerschen Flüssigkeit konserviert, im Alkohol nachgehärtet worden.

---

1) Während meines Aufenthaltes in Berlin hat Herr Dozent Dr. Oestreich im Berliner pathologischen Instituts auch mir gütigst seine Präparate von Fragmentatio myocardii demonstriert.

Nach Einbettung im Celloidin sind dünne Querschnitte gemacht, an welchen zuerst die Färbung der elastischen Fasern nach Weigert vorgenommen wurde. Dann sind die Schnitte mit Boraxkarmin nachbehandelt. Das Material stammt vom Spätherbst bis Anfang Winter 1903. Somit haben wir nur einen akuten Fall; die meisten Fälle sind mittelschwer oder leichten Grades. Viele haben Komplikation, welche aber nach meinem Dafürhalten keinen Grund dazu geben würde, daß das Material als für die Untersuchung nicht geeignet hinweggeworfen werden muß, wenn die Kontinuitätstrennungen des elastischen Gewebes eine wesentliche Veränderung für Beriberi bedeuten sollten. Es sind nämlich folgende 8 Fälle:

Fall 1. 45jährige Frau aus dem Armenhaus. Klinische Diagnose: Kakké. Sektion $43^1/_2$ Stunden post mortem vorgenommen. Anatomische Diagnose: Leichte Dilatation der rechten Kammer des Herzens; partielle Trübung der Niere; Pleuritis chron. fibrosa adhaes. duplex (ganz lose Verwachsung); Emphysema pulmonum; Hepatitis interstitialis chron.; Fettleber. Sonst zu bemerken: Schwaches Anasarca an den abhängigen Teilen; Herzmuskel blaßbräunlich und matt, Wanddicke des rechten Ventrikels 3 mm; Lunge ödematös, luftarm, blutreich; Grenzschicht und Columnae Bertini beider Nieren sind deutlich getrübt, Stellulae Verheynii stark injiziert; Aortenintima zeigt einen leichten Grad von Sklerose.

Mikroskopische Untersuchung d. A. pulmonalis: Die letztere ist etwas schief geschnitten. Das elastische Gewebe in der Wand ist überall gut gefärbt und in richtiger Anordnung. Nur an einer Stelle der Wand, wo die Innenfläche etwas gegen die Lichtung hervorragt, zeigen sich die elastischen Fasern dementsprechend weniger schief gegen die Innenfläche der Gefäßwand aufgerichtet. Da sind die zwischen den elastischen Fasern und Membranen befindlichen, länglichen hellen Räume breiter, als an anderen Stellen. Bei starker Vergrößerung erkennt man aber bald, daß die helle Partie von dem Bindegewebe eingenommen ist. Der Querschnitt hat da wahrscheinlich die direkte Nachbarschaft der Teilungsstelle getroffen. Keine Kontinuitätstrennung des elastischen Gewebes ist wahrgenommen.

Fall 2. 23jähriger Mann aus der medizinischen Klinik des Herrn Prof. Aoyama. Sektion $16^1/_4$ Stunden post mortem. Klinische Diagnose: Phthisis pulmonum + Kakké. Anatomische Diagnose: Dilatatio ventriculi cordis dextra; partielle Trübung der Niere; Pleuritis chronica fibrosa sin.; Pneumonia caseosa, Bronchitis et Peribronchitis fibrosa et caseosa in beiden Lungen; Laryngitis tuberculosa ulcerosa; Tuberkulose vieler Lymphdrüsen; tuberkulöse Darmgeschwüre.

Sonst zu bemerken: Ganz leichtes Oedem an der Tibiakante und dem Fußrücken; Herzbeutel enthält ca. 3 Eßlöffel voll klarer hellgelber Flüssigkeit, beide Vorhöfe mit dem Cruor prall angefüllt; geringfügige Arteriosklerose; Columnae Bertini leicht getrübt.

Mikroskopische Untersuchung der A. pulmon.: Das elastische Ge-

webe in der Wand zeigt nichts abnormes. Hier sieht man nur eine diffuse fibröse Verdickung der Intima leichten Grades. Keine Kontinuitätstrennung des elastischen Gewebes.

Fall 3. 22jähriger Mann aus der chirurgischen Klinik von Herrn Prof. Kondo. Sektion 9 Stunden post mortem. Klinische Diagnose: Akute Kakké + Gonitis tuberculosa. Anatomische Diagnose: Dilatatio ventriculi et Hypertrophia cordis dextri; Bronchitis et Peribronchitis chron. fibrosa et caseosa; Pleuritis chron. fibrosa adhaes. duplex; Nephrophthisis und Urogenitaltuberkulose, Milz- und Lymphdrüsentuberkulose; tuberkulöse Darmgeschwüre. Sonst zu bemerken: Cyanose; Herz zweifach so groß wie die Faust, Spitze des Herzens ist von den beiden Ventrikeln gebildet; Dicke der Wand des rechten Ventrikels beträgt 4 mm, Gewicht des Herzens: 400,0 g; Aorta zart, elastisch; Lunge ödematös, luftarm, blutreich; Muskatnußleber.

Mikroskopische Untersuchung der A. pulmon.: Hier bemerkt man kleine hüglige Verdickungen der Intima neben einander liegen, d. h. wellige Reihen von den sklerotischen Herdchen. Außerdem nimmt man mehr helle Partien in der subintimalen Mediaschicht wahr. Bei starker Vergrößerung erkennt man, daß da elastische Fasern mehr zart und locker sind, als in der dunkler gefärbten Umgebung; ferner daß da mehr faseriges Bindegewebe vorhanden ist. Keine Spur von der Kontinuitätstrennung des elastischen Gewebes ist jedoch wahrgenommen.

Fall 4. 22jähr. Mann aus dem Hospital des Herrn Dr. Marumo-Sektion 54 Stunden post mortem. Klinische Diagnose: Phthisis pulmonum + Kakké. Anatomische Diagnose: Leichte dilatatorische Hypertrophie des rechten Herzens, Phthisis pulmonum, Darmtuberkulose, Peritonitis tuberculosa. Sonst zu bemerken: Anasarka des ganzen Körpers, besonders stark an der unteren Extremität; Herzbeutel enthält ca. 150,0 ccm hellgelbe Flüssigkeit.

Mikroskopische Untersuchung der A. pulmon.: Die Wand derselben zeigt an der Innenfläche Wellenberge und -Täler in regelmäßiger Abwechselung. Dem Wellenberg entspricht die Zunahme der Dicke der Wand, wobei aber gleichzeitig das Gelockertsein der faserigen Elemente der letzteren wahrgenommen wird. Im Kontrast dazu ist die dünnere Partie (also dem Wellental entsprechend) dunkel gefärbt und verdichtet. Keine Kontinuitätstrennung des elastischen Gewebes ist vorgefunden.

Fall 5. 23jähr. Frau aus der Rhino-laryngo-otologischen Klinik des Herrn Prof. Okada. Sektion $8^1/_2$ Stunden post mortem. Klinische Diagnose: Mastoiditis (operiert). Anatomische Diagnose: Dilatation des rechten Ventrikels des Herzens, Trübung der Grenzschicht und Columnae Bertini, Fettherz, Fettleber, Ikterus, Bronchopneumonie, Emphysema pulmon., Stauungsmilz. Sonst zu bemerken: Herz etwas größer als die Faust, Muskatnußleber, Aortenintima zart, elastisch.

Mikroskopische Untersuchung der A. pulmon.: Ganz geringfügige

Verdickung der Intima in der Wand, sonst aber ist nichts abnormes zu notieren.

Fall 6. 47jähr. Mann aus dem Armenhaus. Sektion 24 Stunden post mortem. Klinische Diagnose: Kakké. Anatomische Diagnose: Dilatatio ventriculi et Hypertrophia cordis dextra, Emphysema, Atelectasis et Oedema pulmonum, chronischer Milztumor. Sonst zu bemerken: Dicke der rechten Ventrikelwand beträgt 4 mm, Muskatnußleber leichten Grades, Aortenintima etwas sklerotisch.

Mikroskopische Untersuchung der A. pulmon.: Auch hier sieht man nur diffuse, aber schwache sklerotische Verdickung der Intima. Keine Kontinuitätstrennung des elastischen Gewebes.

Fall 7. 20jähr. Mann aus Armenhaus. Sektion $42^1/_2$ Stunden post mortem. Klinische Diagnose: Kakké. Anatomische Diagnose: Dilatatorische Hypertrophie des rechten Herzens, fleckige Trübung am Myokard (besonders Papillarmuskel), Lymphadenitis caseosa der Bronchialdrüse, alte pleuritische Verwachsung, Miliartuberkulose der Leber, Bronchopneumonie, Nephritis parenchymatosa.

Mikroskopische Untersuchung der A. pulmon.: Hier nimmt man wieder jene abwechselnde wellige Reihen von Berg und Tal an der Innenfläche der Wand wahr. Dem Wellenberg entsprechend sieht die Media mehr hell und locker aus (ganz so wie im Fall 4), was aber nicht auf dem Auseinanderweichen des in der Kontinuität getrennten elastischen Gewebes beruht.

Fall 8. 31jähr. Frau aus der med. Klinik des Herrn Prof. K. Miura. Sektion 18 Stunden post mortem. Klinische Diagnose: Kakké, Pleuritis, Phthisis pulmon., Psychose (Dementia praecox?). Anatomische Diagnose: Dilatatorische Hypertrophie des rechten Herzens leichten Grades, Pleuritis chron. fibrosa adhaes. dextra, zirkumskripter Käseherd im Mittellappen der rechten Lunge. Sonst zu bemerken: Im Herzbeutel ist 220,0 ccm klare hellgelbe Flüssigkeit enthalten, Dicke der Wand des rechten Ventrikels beträgt 34 mm, Papillarmuskel fleckig getrückt, Aorta elastisch, zart; Lungenränder scharf, Lungenödem.

Mikroskopische Untersuchung der A. pulmon.: Ganz schwacher Grad von fibröser Verdickung der Intima. Die äußere Zone der Media, also der Adventitia zugekehrt, ist locker und hell. Aber eine Kontinuitätstrennung des elastischen Gewebes ist nicht zu finden.

B) Zusammenfassung.

Wie man sieht, wir haben in keinem von unseren 8 Fällen eine Kontinuitätstrennung des elastischen Gewebes in der Wand der Art. pulmonalis bestätigen können. In 2 Fällen (Fall 4 und 7) sind zwar wellenartige Erhabenheiten und Vertiefungen an der Innenfläche der Gefäßwand wahrgenommen. Sie sind indes wohl als der Ausdruck der Retraktion von der elastischen Gefäßwand der Art. pulmonalis anzusehen. Die dem Wellenberg entsprechenden Partieen sind demnach heller und lockerer, als die dem Wellenthal entsprechenden

Stellen. Diese Helligkeit ist aber nicht durch die Kontinuitätstrennung des elastischen Gewebes entstanden, sie ist vielmehr bloß die Folge einer Auflockerung der faserigen Elemente bei der Retraktion der Gefäßwand, — nicht etwa wegen des Auseinanderweichens der in der Kontinuität getrennten elastischen Fasern durch die Ueberdehnung derselben. Uebrigens haben wir bei der histologischen Untersuchung zur Kontrolle Präparate von ausgesprochen sklerotischer oder atheromatöser Aorta mit einem deutlichen Bilde der Kontinuitätstrennungen der elastischen Fasern in verschiedener Art vergleichend beobachtet.

Also wir konnten für die Beobachtung Herrn Glogners keine neuen Beispiele liefern. Wenn man aber die Präparate nicht doppelt gefärbt hat, so kann es leicht geschehen, daß die erwähnte helle Partie für eine wirkliche Lücke gehalten wird; auch daß die ihren Verlauf, an den Aesten der Vasa vasorum zum Beispiel, abändernden, oder die aufgelockerten Fasern im Quer- oder Schrägschnitte als die in der Kontinuität getrennten betrachtet werden.

Als Nebenbefund haben wir erfahren, daß eine erst mikroskopisch erkennbare leichte fibröse Verdickung der Intima an der Art. pulmonalis nicht selten ist.

III. Kritische Betrachtung.

1. Nach meiner eigenen histologischen Untersuchung konnte ich die Angabe Glogners über die Kontinuitätstrennungen des elastischen Gewebes in der Art. pulmon. (und auch wohl ihren Aesten) nicht bestätigen. Dadurch hat seine Deutung, diese Kontinuitätstrennung des elastischen Gewebes sei die Ursache für die Dilatation der Art. pulm. nnd ihrer Aeste, wenigstens für mich ihren Wert verloren, um ernsthaft diskutiert zu werden. Selbst vorausgesetzt, daß in manchen Fällen auch einmal die hochgeschätzte Kontinuitätstrennung des elastischen Gewebes in der Art. pulmonalis und ihren Aesten der Kakkéleiche beobachtet werden sollte, wie Herr Glogner angegeben hat, scheint es mir viel natürlicher, diese Veränderungen als Folge der Ueberdehnung zu erklären, denn als die Ursache der Dilatation der Art. pulmonalis.

2. Ueber die Fragmentatio myocardii bei Kakké besonders geschrieben zu haben, das ist meines Wissens wohl das Verdienst Herrn Glogners. Allein, wenn er auf Grund des häufigen gleichzeitigen Vorkommens von Fragmentation der Skelettmnskulatur bei Kakké behauptet, daß Fragmentatio myocardii ebenso eine wesentliche pathologische Veränderung sei wie die Fragmentation der Skelettmuskulatur. so kann ich darin doch nicht ohne weiteres ihm zustimmen. Es braucht ja Fragmentatio myocardii nicht deshalb ein intravitaler, spezifischer Krankheitsprozess zu sein, weil man gleichzeitig eine ähnliche Veränderung auch an der Skelettmuskulatur findet. Erstens halten die meisten Autoren, wie Herr Glogner selbst zitiert, Fragmentatio myocardii für eine agonale Erscheinung, als ein besonders bei einem plötzlich erfolgenden Tode eintretendes Ereignis. Deswegen erfahren wir auch bei den akutesten Fällen von

Kakké besonders häufig die ausgesprochene Fragmentatio myocardii. Außerdem gibt es einen anatomisch-histologischen Unterschied zwischen der Fragmentation des Herz- und derjenigen des Skelettmuskels. Die erstere beobachtet man bei dem sonst intakten Herzen, während die bruchzeigenden Skelettmuskeln bei Kakké gewöhnlich von Atrophie oder Oedem begleitet zu werden pflegen. Demnach kann ich auch in diesem Punkt Glogners Meinung nicht teilen. Fragmentatio myocardii kann ja bei Kakké unmöglich eine Ursache der Dilatatio ventriculi cordis dextri sein. Herr Glogner aber läßt diese Fragmentatio myocardii sogar einen gewissen Anreiz für die Hypertrophie des Herzens geben.

3. Weiter, wenn er die Fragmentation der Skelettmuskulatur auch als eine wesentliche Veränderung bei Kakké hervorhebt und die Kakké als „Muskelbruchkrankheit" bezeichnet wissen will, so möchte ich sagen, daß diese Tatsache schon von Herrn Prof. Baelz, darnach auch von mir betont worden ist, daß wir aber diese Fragmentation der Skelettmuskulatur nicht als das Wesen, sondern als Folge der Brüchigkeit derselben erachtet haben, und daß ich die Ursache zur Erwerbung ihres krankhaft-brüchigen Charakters auf die Ischämie zurückgeführt habe.

4. Endlich über das Vorkommen der Degeneration in den peripherischen Nerven bei Kakké habe ich die Angabe von Scheube und Baelz bestätigt, aber mit Pekelharing und Winkler (8) die Degeneration als eine einfache, nicht als eine entzündliche aufgefaßt. Nur in der Deutung der beobachteten Tatsache stimmen wir also nicht überein. Die Tatsache jedoch, daß die degenerative Veränderung in Kakkénerven vorkommt, steht fest, und darüber sind die meisten Autoren einig. Sonst kann man ja die bei Kakké konstant auftretende Sensibilitätsstörung garnicht erklären.

5. Abgesehen davon, in welchem Zustande die glatte Muskulatur der Gefäßwand bei Kakké, worüber keine entscheidenden Angaben gemacht werden, nach Herr Glogners jetziger Auffassung des Kakkéwesens sich befindet, wie kann er denn durch seine Fragmentatio myocardii und der Skelettmukulatur und Kontinuitätstrennungen des elastischen Gewebes in der Wand der A. pulmon. und ihren Aesten die Ichämie der Haut, die hochgradige Verminderung der täglichen Harnmenge (selbst bei der gesteigerten Herztätigkeit und beim Ausschluß der Nephritis) und die Sensibilitätsstörung bei Kakké verständlich machen? Ja, seine Fragmentatio myocardii und der Skelettmuskulatur und die Kontinuitätstrennungen des elastischen Gewebes selbst scheinen auch nicht direkte Wirkungen des noch unbekannten Kakkégiftes, sondern gewiß auch sekundäre Veränderungen (als Ernährungsstörung) der durch eine unbekannte Ursache direkt hervorgerufenen, primären Affektion höchst wahrscheinlich von der glatten Muskulatur der Gefäßwand zu sein. Oder sollen sich an der Haut, Niere und den sensiblen Aesten der peripherischen Nerven wieder besondere wesentliche Veränderungen vorfinden?

Kurz, man braucht nicht so sehr vor der Nervendegeneration bei Kakké zurückzuscheuen, wenn man auch die Lehre von der Kakké-



neuritis nicht glaubt. Ebenso scheint es mir voreingenommen, wenn man in den Kakkénerven (auch anderen Organen und Geweben der Kakkéleiche) entweder Degeneration oder Entzündung deshalb nicht zu sehen erwartet, weil die Kakké oder Beriberi eine Intoxikationskrankheit ist.

Zum Schluß erlaube ich mir den Schlußsatz in meiner erwähnten Arbeit hier wieder zu zitieren: „Demnach bedeutet Kakké oder Beriberi eine durch den täglichen Genuss von gekochtem Reis einer schlecht aufbewahrten Sorte als Hauptnahrung entstehende Intoxikationskrankheit, welche die Kontraktion feinerer arterieller Aeste im großen und kleinen Kreislauf hervorruft, was wieder Dilatation und Hypertrophie des Herzens, lokale Anämie der Haut, der Schleimhäute, der peripherischen Nerven, Skelettmuskeln und Nieren bedingt, und endlich regressive Metamorphosen in den genannten Organen und Geweben nach sich zieht.“

Literatur.

1. M. Glogner, Virchows Arch. Bd. 171. Heft 3. S. 389.
2. Derselbe, Virchows Arch. Bd. 164. S. 134.
3. K. Yamagiwa, Virchows Arch. Bd. 156. S. 451.
4. M. Miura, Virchows Arch. Bd. 117. S. 163.
5. Scheube, Die Jap. Kakké. Leipzig. 1892. Die Beriberikrankheit. Jena. 1894.
6. Baelz, Mitteilungen der Deutschen Gesellschaft f. Natur- und Völkerkunde Ostasiens. Heft 27. Zeitschr. f. klin. Med. 1882.
7. Plehn, Virchows Arch. Bd. 174. Supplementheft. S. 1.
8. Pekelharing und Winkler, Deutsche med. Wochenschrift. 1887. No. 39.

XLV.

Ueber Finsenbehandlung.

Von

Oskar Lassar [1]),

Berlin.

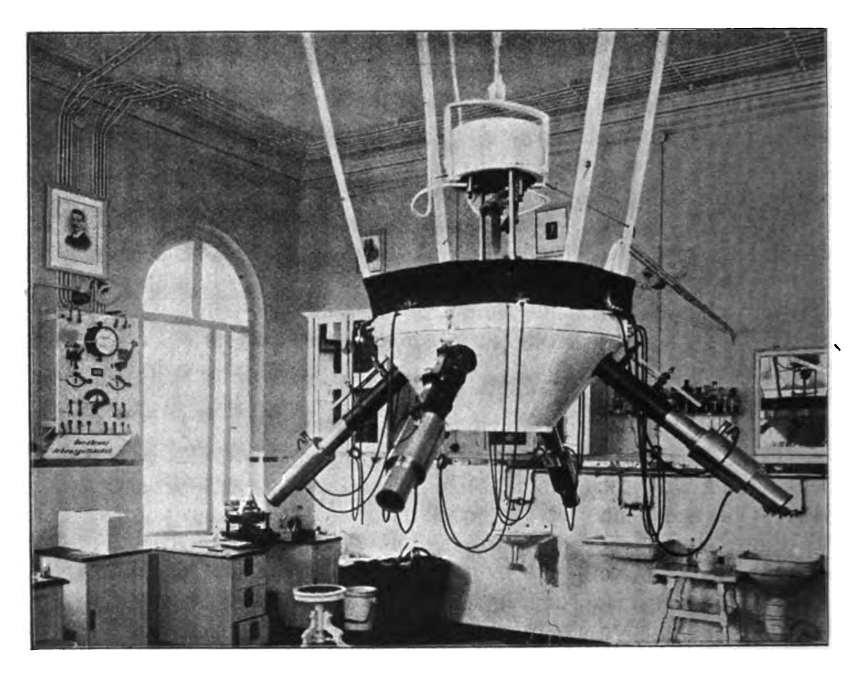
Eine neue Phase ist in die medizinische Wissenschaft eingedrungen, seit Kenntnis und Lehre von den Einwirkungen des Lichtes angefangen haben, eine exaktere Gestaltung auch nach pathologischer und therapeutischer Richtung hin zu erfahren. Namentlich ist es dabei die Dermatologie gewesen, welcher eine hervortretende Beteiligung zu Teil wurde, indem sie fördernde Beiträge liefern und selbst unerwartete Hebung ihrer eigenen Potenz gewinnen durfte. Die Radiologie, soweit ihre Wirkung in Betracht kommt, ist schließlich dem großen Gebiete der physiologischen Chemie zuzurechnen, deren führendem Vertreter diese Festschrift gewidmet wird. Somit ziemt es sich, an dieser Stätte wenigstens über einen Teil der in Handhabung der Lichtquellen persönlich gewonnenen Erfahrungen zu berichten.

Eine der überraschendsten Entdeckungen Niels R. Finsens ist die Wirkung des Rotlichts auf den Verlauf der Pocken gewesen. Zwar gibt es — wie sich jetzt herausstellt —, eine Reihe von Angaben, daß diese Methode schon vordem an verschiedenen Orten und seit längerer Zeit in volkstümlicher Weise zur Anwendung gelangt ist. Doch war diese Erfahrung nicht in die Medizin eingedrungen oder ist ihr wieder abhanden gekommen. Jedenfalls hat unserer Zeit erst der dänische Forscher gelehrt, daß durch Abblendung der chemisch-aktiveren Lichtstrahlen ein so lebhafter entzündlich-zerstörender Lebensvorgang zur Hemmung und Abschwächung gebracht werden kann. Der sichtliche Einfluß dieser exklusiven Rot-Belichtung auf die Variola, wie ihn Finsen 1899 beschrieben, ist seither von kompetenten Seiten bestätigt worden. Dr. F. Engel-Bey in Kairo hat im XV. Jahrgang der Therapeutischen Monatshefte mitgeteilt, daß der Verlauf einer egyptischen Pocken-Epidemie durch in den Kranken-Baracken angebrachte rote Vorgänge wesentlich gemildert wurde. Ebenso hat Svendsen schon früher berichtet.

Wesentlich in allen diesen Angaben erscheint die sich ergebende Narbenlosigkeit. Die Pockenherde heilen wie blande Entzündungen ab. Alle sonstigen Verhältnisse sind dieselben, Herkunft und Grad

1) Anmerkung: Wegen verspäteten Eingangs des Manuskripts außeralphabetisch eingereiht.

des Krankheitsgiftes, die persönlichen und klimatischen Nebenumstände, Krankenwartung und übrige Behandlung gleichen sich. Der ganze Unterschied besteht nur in An- oder Abwesenheit der chemischen Lichtstrahlen. Mit ihnen steht und fällt der nekrotisierende Charakter der Ulzerationen. Somit ist als feststehend anzunehmen, daß die virulente Krankheitsursache in ihrer destruktiven Energie unterstützt wird durch das Voll-Licht. Weder dieses allein, noch das Pockengift für sich zerfressen das Gewebe. Dieses kommt nur zur Entwickelung seiner Noxe, wenn das Tageslicht mitwirkt. Ohne dasselbe wird seine Macht gebrochen. Das Ganze stellt ein klinisch-therapeutisches Experiment von großer Einfachheit und Klarheit dar. Lediglich ein



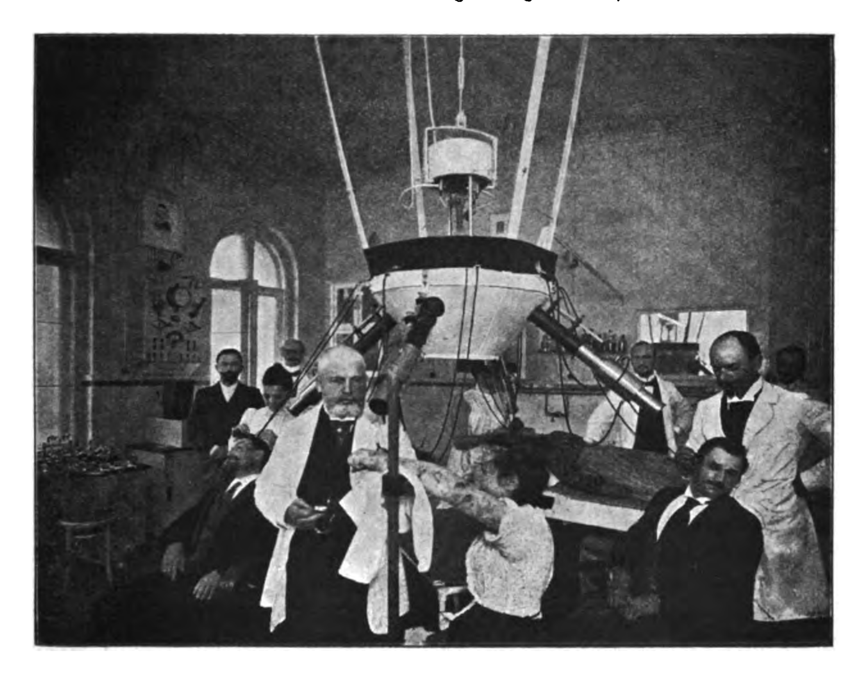
Finsen-Lampe[1]).

einziger Faktor wird verschoben. Krankheitsverlauf unter gewöhnlichem Licht verläuft wie sonst. Abschluß eines bestimmten Spektrumteils mildert, koupiert, saniert denselben. Daraus geht klar hervor, daß die Erreger der Variola durch das Licht zu größerer Zerstörungsenergie gelangen, als ohne dasselbe. Ihre chemische Katalyse bedarf auf der Haut wenigstens der Belichtung. Mit ihr steht und fällt sie. Damit stimmt noch, daß derselbe Effekt auch in voller Dunkelheit erzielt werden kann. Nicht das rote Licht als solches hat irgend welche Bedeutung, sondern nur die Substraktion der übrigen Strahlen. Ganz wie im photographischen Dunkelzimmer. Je dunkler die roten

1) Für des Verf.'s Laboratorium hergestellt von Reiniger, Gebbert & Schall. Erlangen-Berlin.

Vorhänge und Lichtschirme gewählt werden, umsobesser erfüllen sie ihren Zweck der Abblendung.

Nun gehören dank dem Reichsimpfgesetz vom Jahre 1874 die wirklichen Pocken bei uns in Deutschland zu den seltenen Ausnahmen. Zwar tauchen hier und da einzelne, namentlich auch eingeschleppte Fälle auf, doch pflegt die Mehrzahl der zur Anzeige gelangenden nur pockenverdächtig und einer verwandten Krankheitsgruppe angehörig zu sein. Die meisten dieser Erkrankungen erweisen sich dann als ungewöhnlich heftig auftretende Varicellen, kompliziert mit Impetigo, ulzerösem Zerfall, Krustenbildung und Eiterfieber. Deshalb ist es mir in meiner ärztlichen Praxis nicht möglich gewesen, den unbestrittenen



Der Finsen-Apparat in Funktion.

Einfluß auf Pockenkranke zu beobachten, wohl aber habe ich den Vorgang bei Varicellen verfolgt. Die schwersten Ausbrüche, die sich doch sonst manchmal wochenlang in neuen Nachschüben hinziehen, kommen zum Stillstand. Die Blasenkrusten trocknen ein und fallen ab, ohne die sonst auftretenden Narben zu hinterlassen. Selbstverständlich ist, um zu diesem Ziele zu gelangen, eine konsequente Durchführung des Dunkelsystems erforderlich: Die Vorhänge müssen in allen vom Patienten bewohnten und betretenen Räumen angebracht, die Lampen mit entsprechenden Schleiern oder Gläsern versehen sein. Dann ist das Gelingen ziemlich sicher. Ebenso bei sog. generalisierter Vaccination, jener Verbreitung eingeimpfter Vaccine auf den ganzen Körper ekzematöser und pruriginöser Kinder durch Autoinokulation. Zwar stehen die meisten Impfärzte davon ab, ein hautkrankes Kind

zu vaccinieren. Doch kommt dies ab und zu vor. Oder es wird von einem andern Impfling in der Familie der Vaccinestoff auf ein zum Kratzen geneigtes Kind übertragen. Diese Erkrankung ist nicht unbedenklich. Abgesehen von der tiefgreifenden Pocken-Vernarbung des Gesichts, gelangt es in den gelockerten Exsudaten und Borken leicht zur Aufsaugung pyogener Bakterien und damit zu lethalem pyämischen Ausgang. Bringt man ein solches Kind in das Rot- oder Dunkelzimmer, so tritt alsbald der Umschwung zur Rückbildung ein.

Die Weiter-Entwicklung hört auf. Die Blasen trocknen ein, Krusten fallen ab, das Fieber geht zurück und die Epidermis zieht sich in wenig Tagen glatt über die Defekte hinweg.[1]) Aehnliches ist auch über Acne necrotica varioliformis zu berichten. Masern und Scharlach, kurz akute fieberhafte Exantheme von zweifellos bakterieller Natur erweisen sich ebenso zugänglich.

Mit eindeutiger Klarheit geht somit aus diesen therapeutischen Erfahrungen hervor, daß die aktiven Teile des Sonnenspektrums die genannten exquisit mikroorganischen, pathologischen Potenzen stärken und unterstützen, die Widerstandskraft der dem Licht zugänglichen Gewebe schwächen und so den Kampf zwischen beiden Faktoren zu Ungunsten des menschlichen Organismus herabsetzen. Ohne diese Hilfe des Lichtes wird das Sachverhältnis ein umgekehrtes. Die Lebensfähigkeit und destruktive Aggressions-Energie der ätiologischen Elemente geht zurück und von ihrer pathologischen Belastung befreit tritt die Regenerationsarbeit im befallenen Gebiet ohne weitere Hemmung in Tätigkeit. Ganz abgesehen also von dem verhältnismäßig bisher nur begrenzten praktischen Wert dieser Methode wird uns hier ein Einblick in die Wechselwirkung wohlbekannter Naturkräfte erschlossen, gewiß dazu angetan, einer Reihe vordem unbestimmter Begriffe und Vorstellungen nach und nach eine befriedigende, gesetzmäßige Erklärung zu geben. Aehnliches ist uns genügend geläufig. Mikroorganismen verschiedenster Art gedeihen nur an der Atmosphäre, viele andere ausschließlich unter deren Ausschluß. Die große Anzahl der in absoluter Dunkelheit existierenden Pflanzen und Tiere kennt seit jeher die beschreibende Naturwissenschaft für die Beziehungen der Pathologie, und sind wir hier zu einer neuen und aussichtsvollen Wahrnehmung gelangt. Seit Finsen[2]) seine ersten Abhandlungen über dies Thema veröffentlicht hat, ist die Licht-Literatur enorm angewachsen und die Kenntnis über die verschiedenartigen Einwirkungen zahlreicher Lichtquellen in ungeahnter Weise erweitert worden. Zunächst steht allem voran die Lupus-Be-

---

1) Noch auf dem unlängst verlaufenen V. intern. Dermatologen-Kongreß hatte ich Gelegenheit, einen mir von kollegialer Seite zugesandten Fall dieser Art zu zeigen. Das Köpfchen des Kindes war unförmlich ungeschwollen, die Vaccine-Pusteln von 0,75 cm Durchmesser konfluierten über den ganzen Kopf, die Konjunktiven ödematös verklebt. Im Rotzimmer trat sogleich Abheiluug ein, — bereits nach 48 Stunden waren Gesicht und Kopf fast rein, das Fieber verschwunden.

2) Hospitalstidende. Juli 1903. — Sémaine médicale. Juni 1904. Ueber die Bedeutung des chemischen Lichts etc. Leipzig, Vogel. 1899.

handlung mit konzentriertem elektrischen Licht: Die Finsen-Kur. Doch auch hier ist die theoretische Unterlage zum Ziele führend, der Gedankengang, die Einführung neuer Potenzen in die Medizin dasjenige, was ein vorwiegendes Interesse beansprucht. Es muß schon als eine großgeartete Auffassung angesehen werden, daß Finsen den Mut hatte, das Sonnenlicht gleichsam nachzuahmen. Die ersten Belichtungsversuche zur Abtötung von Bakterien außerhalb und innerhalb des Gewebes waren im Sonnenlicht selbst vorgenommen, dessen Intensität durch Sammellinsen gesteigert wurde. Bei der Ungunst nordischer Witterungsverhältnisse und der spärlichen Anzahl ausnützbarer Sonnen-Tage mußte nach einer künstlichen Lichtquelle von großer Intensität und Konstanz gesucht werden.

Vor wenigen Jahrzehnten wäre ein solches Beginnen gegenstandslos gewesen. Zwar hat Davy schon vor mehr als 80 Jahren den galvanischen Lichtbogen entdeckt, welcher zwischen zwei mit den Polen einer starken konstanten Batterie verbündeten Kohlenstiften als Fortsetzung des unterbrochenen elektrischen Stromes entsteht, indem die Kohlenspitzen in leuchtende Weißglut geraten. Aber erst die Kombination der dynamoelektrischen Maschine mit der Kohlenlampe, die Erfindung des regulierbaren Bogenlichts konnte als Ausgangspunkt für therapeutische Zwecke dienen. Bereits vielfach ist von anderen Seiten Sonnen- und elektrisches Licht zu Heilzwecken verwertet, ohne daß man zu anderen als allgemeinen Eindrücken wechselnder Art gelangt wäre. Die wissenschaftlich entscheidende Tat Finsens war die Trennung der chemisch wirksamen von den Wärmestrahlen und die Anwendung der ersteren in Form des hoch konzentrierten Bogenlichtes. Lichtquellen von 80 Ampères und 40 000 Normalkerzenstärke waren vordem zu physiologischen und medizinischen Zwecken niemals verwertet. Jetzt arbeitet jedes größere Lichtinstitut mit diesen Quanten. Mit solch enormer Lichtentfaltung würden die Gewebe zur Verkohlung gelangen, wenn die Wärmestrahlen nicht durch Linsen aus Bergkrystall oder Einschaltung einer kobaltblauen Lösung zur Ausschaltung und damit die chemischen Strahlen zur nahezu uneingeschränkten Entwickelung gelangten. So kommt es zu reiner photochemischer Wirkung auf Bakterien und Gewebe. Hier liegt das umgekehrte Prinzip wie beim Rotlicht zu Grunde. Eine große Anzahl von Mikroorganismen, auch pathogener Art, werden durch Sonnen- und konzentriertes Bogenlicht zum Absterben gebracht. Außerdem erzeugt diese Belichtung auf der Körperoberfläche eine photochemische Entzündung. Es entsteht Hyperämie, Turgeszenz, Exsudation und Blasenerhebung — jedoch ohne Tiefenwirkung, sodaß die Läsionen ohne Weiteres und rasch wieder abheilen. Es muß sich hier also um Kombination der direkten Wirkung handeln. Die eingelagerten Krankheitserreger erfahren Abschwächung und Abtödtung, die gefäßtragenden Hautschichten kommen zur Wallung und Absonderung. Während das rote Licht eine negative Art der Wirkung entfaltet, sind hier zwei aktive Faktoren in Funktion, deren weitere Verwertung in der Medizin noch zu erhoffen steht. Bis heute allerdings ist das in Betracht kommende Gebiet nur beschränkt. Der

enorme Apparat, dessen Herstellung und Betrieb große materielle Zeit- und Arbeitsopfer fordert, hat sich in durchgreifender und — wenn man so sagen darf — konkurrenzloser Weise nur beim Lupus vulgaris bewährt. Zwar kann das Finsenlicht auch Kankroide heilen und Alopezia areata günstig beeinflussen. Aber dies hat wol verhältnismäßig geringere Tragweite, denn die Erfolge sind lediglich langwieriger und umständlicher Weise zu erreichen und dabei auch weniger sicher und präzise als bei anderen sonst üblichen Methoden. Das maßgebende Interesse allerdings bleibt trotzdem bestehen. Der bakterielle Charakter des flachen Hautkrebses, die kontagiöse Natur der Areata werden durch die Lichtwirkung zur Gewißheit erhoben. Die Möglichkeit überhaupt interstitielle Wucherungs- und Zerstörungsprozesse durch chemisches Licht zu sistieren, ist von jedenfalls unbestrittenem Wert. Doch bleibt derselbe einstweilen ein in diesem Sinne beschränkter. Das große Heer der übrigen Hautkrankheiten hat sich im allgemeinen als ziemlich refraktär erwiesen. Sowohl in Kopenhagen wie in meinem eigenen Institut und vielen anderen Anstalten sind die dahingehenden Versuche nur von geringem Erfolg gekrönt worden. Dies liegt zum Teil an der auf kleine Bezirke begrenzten Anwendungsmöglichkeit. Nur ein einzelner Fleck von ca. einem Zentimenter Durchmesser kann auf einmal belichtet werden. Dazu gehören mindestens dreißig Minuten, feste Lagerung in meist unbequemer Lage, eine gewissenhafte Wärterhand, um den Focus zu fixieren, und ein aufsichtsführender Arzt. Für jeden Patienten wird eine besondere Belichtung und für jede Lokalisation des Leidens eine gewöhnlich häufig zu wiederholende Sitzung erfordert. Bei einem alljährlich nach vielen Tausenden zählenden Krankenmaterial, wie dies größere Kliniken aufzuweisen haben, würde die Durchführung eines derartigen Apparates tatsächlich unmöglich sein. Dazu kommt — und dies scheint mir das wichtigste — die Finsenbehandlung als solche ist eine symptomatische und nur insofern kausal, als sie die in der Peripherie eingekeilten Keime zum Schwund bringt. Eine allgemeinere Entfaltung der Wirksamkeit kommt ihr leider nicht zu. Stelle nach Stelle, Herd nach Herd muß in Angriff genommen werden. Nicht einen Millimeter Fernwirkung dürfen wir erwarten. An der Pforte der Schleimhäute bereits wird ein Halt geboten. Nicht die zu Grunde liegende, auf der Haut sich ausbreitende Tuberkulose wird geheilt, sondern nur ihre direkt erreichbaren Metastasen gelangen zur Tilgung. Fehlt es nicht an Geduld, Gelegenheit und Geld, so kann man bei vielen Fällen von Lupus zum Ziel gelangen. Nicht bei allen! Nicht beim Nasen- und Rachen-Lupus, auch wohl nicht ausnahmslos in jedem Fall von Haut-Lupus. Denn die unbestreitbar tadellosen, von aller Welt dankbar bewunderten Heilerfolge, mit denen unsere dänischen Freunde uns auf mehreren Kongressen erfreut haben, sind wie stets, die Elitefälle. An ihnen kann man die unangeahnten Fortschritte bewundern, welche die Lupus-Therapie durch Prof. Finsen erfahren hat. Natürlich gibt es auch Kranke, bei denen der Fortschritt weniger ersichtlich und augenfällig ist. Das aber ist wohl bei jedem therapeutischen Verfahren der Fall und fällt nicht in die Wag-

schale. Wertbestimmend bleibt der gewonnene Fortschritt. Dieselben Lupuskranken, welche vordem — man darf es offen gestehn — in ihrer großen Mehrzahl vollständig hilflos verblieben, die vernachlässigt und versteckt in den Schlupfwinkeln der Armut verkümmerten — diesen Armen und Elenden ist jetzt die Chance einer vordem ungeahnten und geradezu erstaunlichen Genesung gegeben. Zwar werden die wenigen vom Staat und Privat-Anstalten geführten Finsen-Institute nicht ausreichen. Schon jetzt sind sie überlastet und entbehren hinreichender Dotation gegenüber der aus den ärmsten Kreisen der Bevölkerung rekrutierenden Krankenschaft. Es kann nur eine Frage der Zeit sein, daß überall in der Provinz, im Anschluß an größere Krankenhäuser, Provinzial-Anstalten oder Lungenheilstätten, auch Fürsorge für Lupuskranke getroffen werde. Daselbst braucht sich auch das einzuschlagende Verfahren durchaus nicht auf eine einzige Methode zu beschränken. Vielmehr müßte Aufgabe derselben die Bekämpfung der Hauttuberkulose ganz im allgemeinen bilden. So würden Zufluchtsorte und Heilgelegenheiten für Tausende von Kranken im Deutschen Reich entstehen und zugleich die Anwartschaft auf Ausbildung und Erprobung verschiedenartiger Heilmethoden. Allerdings lag früher wohl Gefahr vor, daß solche Lupusheime zu einfachen Siechenhäusern einsinken. Nicht aber jetzt, wo sich überall wissenschaftlich-ärztliche Kräfte regen und mehr als genügend gut ausgebildete Sonderärzte auf eine befriedigende Betätigung dieser Art leider meist vergeblich harren. Den Mittelpunkt des Instrumentarium muß vorerst der von keiner der inzwischen vorgeschlagenen Modifikationen erreichte Finsen-Apparat bilden, weil er den unwiderleglichen Beweis geliefert hat, daß es möglich ist, den Lupus durch die chemischen Strahlen des Spektrum, unter möglichst weitgehendem Ausschluß der roten Lichtbestandteile und der begleitenden Wärmebildung zum Verschwinden zu bringen. Kein Arzt oder Laie, kein Patient, der die Ergebnisse der Lupusbehandlung in dem großartig angelegten „Medizinischen Licht-Institut" zu Kopenhagen kennen gelernt hat, wird jemals den überwältigenden Eindruck vergessen, den die Umwandlung der verstümmelten Lupusgesichter in normal aussehende geheilte, glatt vernarbte auf ihn gemacht hat. Selbstverständlich aber gehört auch der ganze Aufwand von Einrichtung, Hingebung, von Geduld und energischer Konsequenz dazu, um Vergleichbares zu erreichen. Vor allem ist die Aufmerksamkeit des Wartepersonals scharf zu kontrollieren, weil durch die unwillkürliche Bewegung der exponierten Körperteile der Fokus in das Schwanken gerät. Auch bedarf es unablässiger Fixierung der Kompressorien, um die erforderliche Blutleere im durchleuchteten Gewebsbezirk zu erhalten. Dazu kommt die ärztliche Auswahl des jeden Tag zu bestrahlenden oder zu schonenden Herdes. Endlich ist genaue technische Instandhaltung der komplizierten Installation vonnöten. Die meinige wird täglich von einem Ingenieur revidiert und befindet sich außerdem in der Hand eines geschulten Elektrizitätsarbeiters. Trotzdem bedarf es unablässiger Aufsicht und Mitarbeit, um ein anscheinend so einfach mechanisches Unternehmen in richtigem und zum Ziele führendem

Gang zu halten. Jedenfalls sind etwaige Mißerfolge zunächst auf die Einhaltung dieser Vorschriften und einer Reihe anderer anscheinend unwichtiger Nebenumstände zu prüfen.

Den sonst bekannten Indikationen für das Finsenlicht ist noch die Behandlung des flachen Gefäßnävus hinzuzufügen. Hier kommt der exquisit kosmetische Charakter des Verfahrens zur Geltung. Angiome ausgebreiteter Art konnte man durch Stichelung, Elektrolyse, Exstirpation, Verätzung oder Verbrennung heilen. Doch alle diese Methoden erweisen sich nur in begrenztem Maße verwertbar; meist wirken sie unvollständig oder hinterlassen narbige Merkmale. Die Finsen-Applikation aber setzt an sich keine Narben. Wenn nicht der Prozeß selbst Gewebsdefekte verursacht hat, so wird durch die Belichtung niemals ein solcher verursacht. Die von ihr bemerkte Entzündung spielt sich ohne Zerstörung und in den oberflächlichsten Schichten ab. Die Regeneration der etwa mazerierten Epidermis geht glatt vor sich. So sei angeführt, daß es mir gelungen ist, einen dunkelweinroten Nävus von 3 : 2 cm Durchmesser an der Stirn eines 7 Monate alten kleinen Mädchens im Laufe von 3 Monaten narbenlos zu vertilgen. Die Sitzungen wurden bis zu eintretender Reaktion wiederholt und nach Ablauf derselben wieder aufgenommen. Jetzt nach Ablauf eines Jahres ist die Stelle von der Umgebung nicht mehr zu unterscheiden. Somit liegt die Möglichkeit vor, flache Amgiome in einer früher nicht zu Gebote stehenden Weise bei Vermeidung jeder Läsion zu bleibender Gefäßverödung zu bringen. Da es sich hierbei um eine sonst bleibende und kaum in erwünschter Weise zu beseitigende Veränderung ganz örtlicher Natur handelt, so werden sich voraussichtlich noch weitere Indikationen ähnlicher Natur finden um in der Auswertung der großen Zurüstung noch mehr Nutzen zu stiften. — Einen Vorzug besitzt unter vielen anderen die Behandlung mit konzentriertem Bogenlicht, das ist die vollständige Gefahrlosigkeit und Unschädlichkeit für den Patienten. Dem steht gegenüber die Umständlichkeit, Langwierigkeit und die Kostspieligkeit des Ganzen. Auch kann nicht verschwiegen werden, daß das absolut Eintönige und Ereignislose der notwendigen Vornahmen etwas höchst Ermüdendes für den Arzt selbst hat. Bei denen, die man sonst mit einem chirurgischen Eingriff oder mittelst allgemeiner Verordnungen zu behandeln pflegte, verlangt man jetzt monate- und jahrelange Aufmerksamkeit und tägliche Inspektion des monotonen und torpiden Krankheitsbildes. Dazu gehört mehr Geduld, als die meisten von uns besitzen. Auch ist nicht zu verkennen, daß die Ansammlung vieler Lupuspatienten an einer Stelle etwas Mißliches hat. Immerhin sind es Tuberkelkranke und wenn auch an sich nicht besonders infektiös, so doch immerhin Träger des Virus und viele überhaupt allgemein tuberkulös. Bringt man sie nun gewohnheitsmäßig an eine Sammelstelle, wo außerdem auch noch andere Kranke behandelt werden, so wird damit eine Gefahr geschaffen, die anfangs unbeachtet, allmählich zu einer Kalamität werden könnte. Jedenfalls ist denkbar größte Sauberkeit und Desinfektion (auch der Kompressionslinsen) vonnöten. Ein Beispiel nach dieser Richtung genüge: Eine junge Frau war von ihrem

Arzt wegen bestehendem Lupus erythematodes einem Finseninstitut zugeführt worden. Daselbst sollen damals etwas primitive Zustände geherrscht haben und der Verdacht blieb nicht ausgeschlossen, daß die Dame mit einem mangelhaft oder gar nicht gereinigten Kompressorium behandelt worden sei. Gegen den Erythematodes blieb das Finsenlicht, wie wohl fast stets diesem Leiden gegenüber ergebnislos. Dagegen ist in dem bestrahlten Gebiete ein angeblich vorher nicht vorhanden gewesener Lupus vulgaris entstanden, der dann offenbar durch Uebertragung und Einimpfung dieser besonderen Gelegenheit seinen Ursprung verdankt hat. Die Vorgeschichte ist mir von dem mich konsultierenden Arzte, einem unserer bestgeschätzten Berliner Kollegen übermittelt worden. Den Status habe ich selbst konstatiert. — Jedenfalls Gründe, um die Lupusbehandlung besonders eingerichteten Anstalten zuzuweisen. Dazu tritt, wenn auch erst in untergeordnetem Sinne, die ästhetische Rücksicht auf die übrigen Kranken und die Nachbarschaft, denen eine Ueberflutung mit Lupuskranken nicht willkommen sein kann. Früher zeigten sie sich einzeln und in verborgener Form. Jetzt aber strömen sie aus allen Winkeln des Reiches und Auslandes herbei, um die erhoffte Heilung zu finden und bleiben halbe Jahre an Ort und Stelle. In der dänischen Hauptstadt wurde, als das Lupusinstitut sich noch auf dem Terrain des Kommunehospitals befand, die Umgebung sehr energisch vorstellig. Auch in anderen Städten braucht man nur auf die Sachlage aufmerksam zu werden, um zukömmliche Institutionen zu verlangen. Gewiß ist diese Forderung umsomehr berechtigt, als die Lupuskranken fast ausschließlich den unbemittelten Kreisen der Bevölkerung angehören. Viele von ihnen sind jugendlichen Alters oder haben auch später niemals arbeiten können. So entbehren sie des Vorteils der Kassen-Zugehörigkeit. Dabei sind sie nicht immer so arm, um der Gemeinde zur Last zu fallen, und doch nicht imstande, die Unkosten dieser Behandlung auf sich zu nehmen. Diese aber sind nicht gering. Für jeden Patienten ist etwa täglich eine einstündige Sitzung erforderlich. zu welcher ein Viertel des 70—80 Ampères starken Lichtstroms gebraucht werden. Für jeden einzelnen Patienten ist ferner eine besondere Wärterin nötig, die während der ganzen Sitzung, ohne den Blick zu wenden, ausharren muß. Dazu kommen Monteur, Arbeiter, Räumlichkeiten, Wasserkonsum (Kühlung) — Verbände und Verbandmittel — ein oder mehrere Aerzte. Und alles dies gegenüber Leidenszuständen, die weder im nosologischen noch theoretischen Sinne imstande sind, das ärztliche Interesse nur etwa so zu fesseln, wie die Ulcera cruris.

Natürlicher Weise besteht deshalb bei aller Bewunderung und Anerkennnung für die großgeartete Entdeckung und Durchführung der Finsentherapie, das Bestreben nach Ergänzung. Dieselbe ist nach zweifacher Richtung hin gegeben. Vor allem sollten die Mediziner auf eben beginnende Lupusherde achten lernen. Zwar werden die meisten initialen Formen nur zufällig zu ärztlicher Kenntnis kommen, weil das unmerklich langsam sich ausbreitende kleine Lokalleiden wegen seiner relativen Symptomenlosigkeit übersehen bleibt, bis es

nach allen Richtungen auswächst. Doch ist den Kreis-, Impf- und Schulärzten, den Schulinspektoren, den Geistlichen und vor allem den Lehrern mit geringer Mühe die Entdeckung früher Lupusformen zugängig. Nichts leichter und dankbarer, als einen als solchen durch Stabilität, Knötchenbildung, Prominenz, Farbe und Form für den Arzt leicht erkennbaren Hautfleck zu exstirpieren. Eine kaum erkennbare Nahtlinie bleibt ungünstigen Falles zurück und bei etwaigem Rezidiv wird jedes benachbarte Kreiskrankenhaus gern bereit sein, die Exstirpation in weiterem Umfang zu wiederholen und den Defekt mit einer der uns geläufigen Transplantationen zu decken. Kommt es dann, wie nicht immer auszuschließen, trotzdem zur weiteren Ausbreitung, so bleibt das Finsen-Verfahren immer noch zur Verfügung. Nur sind die Bedingungen jetzt nach jeder Richtung günstiger. Denn auch hier gilt, wie überall in der Medizin, der Vorteil, den wir gegenüber den umschriebenen, leichteren, im Beginn der Entwickelung begriffenen Krankheitsformen besitzen, im Vergleich zu später, wo die Einnistung durch zahlreiche Nebenumstände und Komplikationen Begünstigung erfahren hat. Immer wieder aber, und somit auch hier, sei die Bedeutung erziehlicher Prophylaxe hervorgehoben. Der Lupus ist eine Inokulation, meist durch die mit Tuberkelvirus beladenen Fingernägel hervorgerufen. Hängt erst in jedem Kinder- und Schulzimmer ein bezügliches Bild mit warnender Aufschrift, so wird auch unter den entbehrenden Volksklassen der Lupus so selten werden, wie dies jetzt bereits in den wohlhabenden, und somit reinlicher gestellten Familien der Fall ist. Einstweilen allerdings steht solche Reform erst in weiter Aussicht. Es gibt bei uns noch ungezählte Lupuspatienten, in einigen Landesteilen mehr, in anderen weniger, ganz wie bei anderen Formen der Tuberkulose. Aber eine von der Regierung eingeleitete lückenlose Enquete würde eine überraschend große Ziffer sicherlich ergeben.

Um diesen Kranken zu helfen, sie wieder umgangs- und erwerbsfähig zu machen, dafür hat Finsen und seine Lehre mächtig beigetragen. Sie besitzt außer ihrer direkten Eingenart noch den Vorzug der Kombinationsfähigkeit mit allen sonst üblichen Methoden. Ja, die Einfügung der alten, z. T. bereits verlassenen Behandlungsarten kann erheblich zur Abkürzung der Belichtungsfristen und somit zur Unterstützung des neueren Verfahrens beitragen. Die Volkmannsche Auskratzung bot s. Zt. phänomenale Erfolge. In einer einzigen Narkose-Sitzung gelingt, alle Granulationen fortzuräumen und unter einem Jodoform-Schorfverband die Heilung in einer bis zwei Wochen zu bewirken. Leider war es auf diese Weise nicht möglich, alle die im Gewebe fest eingenisteten und von Bindegewebe umwallten Lupusnester zu treffen. Selbst nicht durch nachfolgende Kauterisation. Nach kürzerer oder längerer Zeit mußte der Eingriff wiederholt werden und mit jedem wurde eine Partie der gesunden Umgebung mit geopfert. So entstanden allmählich jene traurigen Schrumpfgesichter, einer abgelaufenen Lepra nicht unähnlich. — Deshalb wurde die E. Holländersche Heißluftbehandtung (von mir in Band IV, Heft 1 der Zeitschrift für diätetische und physikalische Therapie s. Zt. aus-

führlich besprochen), willkommen geheißen, weil sie in Bezug auf die Erhaltung der normalen Gewebe mehr leistet als alle anderen. Die in einer Asbest-Metall-Schlange überhitzte Luft ruft in dem getroffenen Bezirk Ischämie und Versengung hervor. Die pathologischen Produkte gelangen zur nekrotischen Abstoßung, die resistenteren, weil gesunden Partieen zur Regeneration. Ist die Abheilung erfolgt, so befindet sich unter allen Umständen der Patient in weit besserer Lage als vorher. Insbesondere gestaltet sich für ihn die Sachlage so, daß, falls noch Reste des Lupus geblieben sind, deren Zugänglichkeit für das Belichtungs-Verfahren eine günstigere Unterlage bilden. Dieses nämlich wird erheblich abgekürzter, somit die unmeßbare Zeitdauer bis zu gewissem Grade eingeschränkt. Somit verdrängt Finsen keineswegs alles das, was bislang zu Gebot gestanden hat, sondern gewährt älteren Methoden wesentlichen Vorschub und umgekehrt wird in nützlicher Weise sein eigenes Vorgehen auch von der übrigen Erfahrung unterstützt.

Die wissenschaftliche Forschung ist, über diese der Wirklichkeit entsprechenden Nutzanwendungen hinaus, durch Finsens Entdeckungen auf ein ganz neues und weites Gebiet gelangt. Es handelt sich um eine Verwertung hoher Probleme in der praktischen Medizin: Die intrastitielle Abtötung der Krankheits-Erreger ohne Schädigung des Mutterbodens. Aufgaben dieser Art bilden den vornehmsten Teil unserer heutigen Arbeit. Eine derselben liegt jetzt in geschlossener Reihe von der Ueberlegung bis zur Ausführung und allseitigen Bestätigung gelöst vor uns. Dieses danken wir einem Abzweig unserer exaktesten medizinischen Disziplin: der physiologischen Chemie.

Nachschrift.

Obige Darstellung war in Druck gegeben, ohne daß man ahnen konnte, welches Schicksal bevorstand. Zwar wußte man, der Löser so vieler Leiden ringe seit vielen Jahren mit schwerer Krankheit. Aber noch immer hatte seine Lebens-Energie den Sieg davon getragen und ihn zu neuer Arbeitskraft befähigt. Nun ist der Freund von uns gegangen. Sein Platz bleibt verwaist. Selten wohl ruft der Tod so tiefbewegende und gerechte Trauer in den Herzen aller Ueberlebenden hervor. Er war einer der Großen dieser Erde. Sein greiser König folgte dem Sarge des noch so jugendlichen Vorstreiters. Unseres eigenen Kaisers Majestät erwies seinem Andenken höchste Ehrung. Der Sympathie des dänischen Volkes gesellt sich die Wehmut einer ganzen Welt. Sein Werk aber wird fortleben für alle Zeit und unsterblich leuchtet in der Kulturgeschichte der Menschheit der Name: Niels R. Finsen!

XLVI.

Ueber die Agglutininsrezeptoren eines frisch aus dem Stuhl gezüchteten Typhusstammes.

(Aus dem Kgl. hygienischen Institut der Universität Königsberg i. Pr.)

Von

E. Friedberger[1]).

Schon die ersten Forscher, die über das Phänomen der Agglutination Untersuchungen anstellten, hatten die Beobachtung gemacht, daß verschiedene Rassen einer Bakterienspezies gegenüber ein und demselben spezifischen agglutinierenden Serum eine wechselnde Resistenz offenbarten. Es sei in dieser Hinsicht nur auf die Arbeiten von Pfeiffer und Kolle (1), Van de Velde (2), Achard und Bensaude (3), Johnston und Mc. Taggard (4), Förster (5), Mills (6) und anderer verwiesen. Ganz allgemein wurde von Pfeiffer und Kolle, sowie von Mills ein Zusammenhang der Agglutinationsresistenz mit der Virulenz beobachtet, in dem Sinne, daß beide Phänomene in der Regel proportional sind.

An eine Erklärung dieser auffallenden Erscheinung konnte man erst herangehen, nachdem Eisenberg und Volk (7) den Versuch gemacht hatten, künstlich die Agglutinierbarkeit der Bakterien zu beeinflussen. Diese beiden Autoren konstatierten, daß durch Erhitzung auf 100 Grad und durch die Einwirkung schwacher Säuren Typhusbakterien derart verändert werden, daß sie zwar noch das Agglutinin aus einem Serum zu binden vermögen, daß sie aber nicht mehr zu den typischen Haufen zusammengelagert werden.

Schon vor Eisenberg und Volk hatte Bail (8) die Beobachtung gemacht, daß Typhusbakterien nach mehrstündigem Aufenthalt in der Bauchhöhle eines Meerschweinchens der Agglutinierbarkeit verlustig gehen. Es handelt sich jedoch in diesem Falle nicht wie in den Versuchen von Eisenberg und Volk um eine Zerstörung der labilen Gruppe der agglutinabelen Substanz, sondern nur um eine Besetzung der betreffenden Bakteriengruppe mit Agglutininderivaten („Agglutinophoren"), also gewissermaßen um eine „Agglutininverstopfung". Bei der Ueberimpfung auf künstlichen Nährboden trat in Bails Versuchen sofort die alte Agglutinierbarkeit wieder ein.

---

1) Anmerkung: Wegen verspäteter Einsendung des Manuskripts außeralphabetisch eingereiht.



Die Versuche von Eisenberg und Volk erfuhren eine umfassende Bestätigung durch Wassermann (9), der fast gleichzeitig mit diesen beiden Autoren zu ähnlichen Resultaten kam. Er erbrachte einen weiteren Beweis für die Existenz der beiden Gruppen der agglutinabelen Substanz mit Hilfe des lebenden Organismus, indem es ihm gelang, durch Injektion von nach der Methode Eisenberg und Volk inagglutinabel gemachten Typhusbakterien beim Kaninchen eine beträchtliche Agglutininbildung auszulösen. Es handelt sich hier um einen ganz analogen Vorgang wie bei der Erzeugung eines Antitoxinserums durch Toxoide und eines Antikomplementserums durch Komplementoide.

In gleicher Weise wie Eisenberg und Volk durch Erhitzen und Einwirkung von schwachen Säuren erhielt Kirstein (10) durch Züchtung von Prodigiosus bei 37 Grad eine Rasse, die nicht nur der Farbstoffproduktion, sondern auch der funktionellen fällbaren Gruppe beraubt war, gleichfalls aber die haptophore Gruppe noch intakt bewahrt hatte. Dementsprechend wir ein derartiger Stamm durch ein mittels Verimpfung einer bei 22 Grad gewachsenen Prodigiosen-Kultur hergestelltes Serum nicht agglutiniert, ist aber imstande, noch Agglutinin zu binden und im Tierkörper die Bildung eines Agglutinins auszulösen.

Schon vor Kirstein hatten Nicolle und Trenel (11) gefunden, daß Typhusbakterien durch die Erhitzung auf 42 Grad eine bedeutende Agglutinationsresistenz erhalten im Vergleich zu den bei Körpertemperatur gezüchteten Rassen. Sie führen das Ausbleiben der Agglutination bei den 42 Grad-Stämmen nicht auf das Fehlen einer funktionellen Gruppe zurück, sondern sie suchen den Grund dieses merkwürdigen Verhaltens der Typhusbazillen in dem Verlust der Beweglichkeit, den die Bakterien durch die Züchtung bei höherer Temperatur erleiden sollen. Nach ihnen besteht überhaupt ein engster Zusammenhang zwischen Agglutination und Beweglichkeit derart, daß in erster Linie zur Agglutininbildung und zur Agglutination bewegliche Bakterienspezies befähigt sind, während unbewegliche weder zur Bildung eines agglutinierenden Immunserums sich eignen, noch auch in nennenswertem Grad durch ein Immunserum agglutiniert werden. Der Verlust der Agglutinationsfähigkeit von Bakterien einer bestimmten Spezies, die unter gewöhnlichen Verhältnissen agglutinabel und agglutinogen sind, soll stets die Folge eines Verlustes der Beweglichkeit der betreffenden Bakterienrassen sein.

In diesem Sinne konnten Nicolle und Trenel in der Tat konstatieren, daß z. B. eine Typhuskultur, die schlecht oder garnicht durch ein Immunserum agglutiniert wurde, oder kein Agglutinin zu erzeugen vermochte, unbeweglich war (wie dies nach ihren Beobachtungen bei frisch aus dem Organismus gezüchteten Rassen i. R. der Fall ist) und mit dem Eintritt der Beweglichkeit die Agglutinationsfähigkeit wieder erlangte. Diese Verhältnisse waren im Sinne der beiden Autoren speziell ausgesprochen bei einem typhusähnlichen Mikroorganismus T. C. Von diesen besaßen sie 2 Rassen, von denen die konstant bei 25—35° gezüchtete unbeweglich und dementsprechend

nicht agglutinabel und nicht agglutinogen war, während ein bei 18—20° gezüchteter Stamm sich in jeder Beziehung umgekehrt verhielt.

Die Theorie, die Nicolle und Trenel über den Zusammenhang zwischen Beweglichkeit und Agglutination aufgestellt haben, darf in keiner Weise allgemeine Giltigkeit beanspruchen.

Das Hygienische Institut in Königsberg besitzt einen im Jahre 1896 von Herrn Professor Pfeiffer gelegentlich der Choleraepidemie in Ostpreußen aus Cholerastuhl gezüchteten Stamm, der seit dieser Zeit durch fortgesetzte häufige Meerschweinchen-Passage für diese Tierspezies eine konstante Virulenz von $^1/_{10}$ Oese (für Tiere von 200 g Körpergewicht) bewahrt hatte. Vor 4 Jahren bereits hatte die Beweglichkeit dieser Kultur stark abgenommen und war in den letzten 3 Jahren absolut geschwunden. Trotzdem war diese Kultur ausgesprochen agglutinabel und so stark agglutinogen, daß es mir wiederholt gelang, mit Dosen von $^1/_{100}$ Oese der bereits seit 2 Jahren unbeweglichen Kultur (Oese von 2 mg Fassungsgewicht), bei Kaninchen von ca. 2 kg Körpergewicht bei intravenöser Injektion ein agglutinierendes Serum zu gewinnen, das einen homologen aviruleten Laboratorium-Stamm bis 1 : 5000 noch agglutinierte. Sogar eine Vaccindosis von $^1/_{500}$ Oese erzeugte ein Serum, das noch bis 1 : 1000 bezw. 2000 oben avirulenten Stamm agglutinierte.

Schon diese Befunde dürften gegen die allgemeine Giltigkeit der Nicolle- und Trenelschen Lehre sprechen. Alsdann aber steht mit der Theorie die Tatsache in Widerspruch, daß es neuerdings auch gelungen ist, durch Verimpfung von Hause aus unbeweglicher Bakterien hochwirksame Sera zu erhalten; agglutinierendes Pestserum [R. Pfeiffer (12)], agglutinierendes Serum für den Coccus melitensis (Wright und Lamb (13), agglutinierendes Staphylokokkenserum [Kolle und Otto (14)], agglutinierendes Streptokokkenserum Meyer (15), Aronson (16) u. a. m. Auch die Möglichkeit, mit Hilfe von Erythrozyten und anderen unbeweglichen Zellen ein auf die betreffenden Elemente so überaus wirksames Serum zu erhalten, dürfte mit der Nicolle- und Trenelschen Theorie direkt in Widerspruch stehen.

Immerhin kann an der Tatsache einer Abnahme der Agglutinabilität durch die Züchtung bei abnorm hohen Temperaturen nach übereinstimmenden Resultaten von Nicolle und Trenel (l. c.) und Kirstein (l. c.) nicht mehr gezweifelt werden.

Eine Abnahme der Agglutination wurde nach den Untersuchungen von Nicolte und Trenel (l. c.), Wassermann (l. c.) und Kirstein (l. c.) noch erzielt durch Züchtung auf stark alkalischen Nährböden, besonders nach Kirstein dann, wenn hierzu vorher im Peritonealexsudat befindliche Typhusbakterien benutzt wurden.

Eine Zunahme der Agglutinationsfähigkeit erfolgt nach Kirstein (l. c.) bei Erhitzung auf 52° durch mehrmalige Umzüchtung der Typhusbazillen auf Kartoffeln mit 1% Essigsäurezusatz sowie durch fortgesetzte Züchtung auf Urinagar.

Ganz allgemein ist die praktisch wichtige Tatsache hervorzuheben, daß die künstliche Züchtung, überhaupt die Agglutinabilität der Typhusbazillen herabsetzt.

Wichtiger als eine Alteration der Agglutinationsfähigkeit durch künstliche äußere Eingriffe, erwies sich die Tatsache, daß frisch aus dem Organismus von Typhuskranken gezüchtete Stämme hypagglutinabel sich verhielten. Einen Aufschluß über dieses merkwürdige Verhalten geben zunächst eine Reihe von Laboratoriumsversuche, die mit den Verhältnissen in vivo in Beziehung zu bringen sind. Es handelt sich hier um die Beeinflussung der Agglutinabilität des Typhuserregers durch das Wachstum im spezifischen Immunserum. Unter diesen Verhältnissen sah allein Tarchetti (17) eine Zunahme der Agglutinabilität; dagegen hatten schon Ransom und Kitashima (18) die Beobachtung gemacht, daß Typhusbakterien durch Züchtung in einer mit agglutinierendem Serum versetzten Bouillon eine gewisse Agglutinationsresistenz aquirieren.

Aehnliche Beobachtungen erhob Bail (l. c.). Es gelang ihm durch Zusatz von agglutinierendem Serum zur Bouillon gleichfalls agglutininunempfindliche Rassen zu erzeugen. Er glaubt, daß dieser Zustand durch eine Art natürlicher Zuchtwahl erfolgt, indem die von Natur aus resistenteren Individuen in der agglutininhaltigen Bouillon am besten ihr Fortkommen fänden.

Sacquépée (19) konnte eine Herabsetzung der Agglutinationsfähigkeit der Typhusbazillen erreichen, wenn er die Typhusbakterien mehrere Generationen hindurch im Peritoneum von Ratten, die gegen Typhus immunisiert waren, in Kollodiumsäckchen züchtete.

Walker (20) sowie Müller (21) erzielten gleichfalls eine Abnahme der Agglutinationsfähigkeit durch fortgesetzte Züchtung in mit Typhus-Immunserum versetzter Bouillon.

Kirstein (l. c.) konnte diese Befunde keineswegs allgemein, sondern nur inbezug auf einzelne Typhusstämme bestätigen. Die hypagglutinablen Rassen verlieren nach ihm ihre Resistenz bei der künstlichen Züchtung sehr bald wieder.

Versuche über die Bindungsfähigkeit derartiger durch Wachstum in Serum resistent gewordener Stämme hat nur Müller angestellt. Er fand die Bindungsfähigkeit für Agglutinine bei den resistenten Bakterien bedeutend herabgesetzt. Er erklärt die Resistenz sowie die verringerte Bindungsfähigkeit für Agglutinin durch einen in Folge der Züchtung im Immunserum zu stande gekommenen Schwund der bindungsfähigen Rezeptoren an den Individuen der betreffenden Typhusbazillenrassen. Es dürfte sich hier um analoge Verhältnisse handeln, wie sie die Erythrozyten von gegen Aalblut hoch immunisierten Tieren nach Kossel (22), Kamus und Gley (23) zeigen. Diese Erythrozyten werden von dem stark hämolytisch wirkenden Aalblutserum nicht gelöst, nach Ehrlich (24) deshalb, weil bei ihnen in Folge der Immunisierung ein Rezeptorenschwund eingetreten ist.

Auf einen ähnlichen Mangel geeigneter Rezeptoren dürfte es nun nach Müller zurückzuführen sein, daß frisch vom Typhuskranken oder einer Typhusleiche gezüchtete Typhusbakterien sich gegenüber dem Serum des Patienten oder auch gegenüber einem wirksamen Tierserum als wenig agglutinabel erweisen.

Nachdem bereits, wie erwähnt, Mils, sowie Pfeiffer und Kolle

einen Zusammenhang zwischen Virulenz und Agglutinierbarkeit aufgedeckt hatten, sind zahlreiche derartige Beobachtungen von völliger Agglutinationsresistenz oder doch starker Hypagglutinabilität frisch aus dem Körper gezüchteter Bakterienstämme mitgeteilt worden. Es sei hier nur kurz auf die einschlägigen Arbeiten von: Rodet (25), Weeny (26), Smith und Tenant (27), Tarchetti (l. c.), Smith (28), Remlinger (29), Sacquépée (l. c.), Rehns (30), Horrocks (31), Nicolle und Thrénel (l. c.), Bancel (32), Courmont (33), P. Th. Müller (l. c.), Klinger (34), Eisenberg (35) verwiesen.

Es fehlen jedoch in allen diesen Arbeiten Untersuchungen, die die Natur dieses merkwürdigen Verhaltens aufzuklären vermögen. Die Erklärung, die Nicolle und Trenel geben, kommt nach den voraufgehenden Erörterungen wohl kaum ernstlich in Betracht. Wenn deshalb im Nachstehenden zu diesen zahlreichen Fällen noch ein weiterer veröffentlicht wird, so mag es damit entschuldigt werden, daß hier gleichzeitig einige Untersuchungen angestellt wurden, die ein merkwürdiges Verhalten bezüglich der Bindungsfähigkeit des inagglutinablen Stammes für Agglutinin demonstrieren und die geeignet erscheinen dürften, die Ursache dieses Verhaltens bis zu einem gewissen Grad aufzuklären. Der Typhusstamm, mit dem die nachstehenden Untersuchungen angestellt wurden, wurde von Herrn Dr. Preiß, I. Assistenten der medizinischen Klinik des Herrn Geh. Rat Lichtheim, aus dem Stuhl eines 14jährigen Patienten in der 4. Woche einer überaus schweren Typhusinfektion gezüchtet. Für die Ueberlassung dieses Stammes erlaube ich mir Herrn Geheimrat Lichtheim auch an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Auffallend erschien zunächst die von Kollegen Preiß gefundene Tatsache, daß dieser Stamm, den wir von nun an als Stamm „N“ bezeichnen wollen, durch das Serum des Patienten in der Verdünnung 1 : 5 nicht agglutiniert wurde, obwohl das gleiche Serum einen längere Zeit im Laboratorium fortgezüchteten Typhusstamm „L“ noch in einer Verdünnung von 1 : 320 deutlich agglutinierte. Die Typhusnatur der betreffenden Kultur ist trotzdem über jeden Zweifel erhaben. Sie zeigt nicht nur sämtliche für Typhus charakteristische gewöhnliche Reaktionen, sondern es verlief auch der Pfeiffersche Versuch mit Hilfe dieses Stammes positiv, wie aus nachstehendem Versuchsprotokoll ersichtlich ist:

No. 124. Meerschweinchen	No. 125. Meerschweinchen
300 g schwer, erhält $1/2$ der Oese der fraglichen Kultur „N“ in 1 ccm Kochsalz aufgeschwemmt intraperitoneal.	300 g schwer, erhält eine Oese der aus dem Stuhl gezüchteten Kultur „N“ plus 2 mg Typhus-Ziegen-Immunserum vom Titer 1 mg in 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung intraperitoneal.
Nach 4 Stunden sehr viel Bakterien.	Nach 4 Stunden keine Bakterien mehr nachweisbar, mikroskopisch vereinzelte Granula.
Nach 24 Stunden Tier tot, massenhaft Typhusbakterien in Reinkultur im Peritoneum.	Nach 24 Stunden Tier gesund.

Die Beweglichkeit der Bakterien war deutlich ausgesprochen, wenn auch keineswegs exzessiv. Die Virulenz der Kultur betrug $^{1}/_{10}$ Oese für ein Meerschweinchen von 300 g Körpergewicht bei intraperitonealer Injektion. Während dieser Stamm gegenüber dem von dem Patienten selbst stammenden Serum absolute Agglutinationsresistenz aufwies, zeigte er gleichzeitig deutlich Agglutination bis 1 : 2000 mittels eines Typhus-Pferde-Immunserums, durch das ein Laboratoriumsstamm noch bis annähernd 1 : 4000 prompt agglutiniert wurde.

Leider standen mir vom Serum des Patienten nicht genügende Mengen zur Verfügung um mittels Auffällungsversuchen mit diesem den Grund dieser spezifischen Resistenz zu ermitteln. Jedoch beweisen immerhin die nachstehend geschilderten Versuchsreihen, daß dieser aus dem menschlichen Organismus gezüchtete Stamm N in seinem Rezeptorenapparat für Agglutinin ein gegen die Norm abweichendes Verhalten aufweist.

Es wurden 10 Oesen der Kultur N. mit 5 ccm eines Pferdetyphusimmunserums in der Verdünnung 1 : 400 versetzt. Zu einer gleich großen Menge einer gleich starken Verdünnung desselben Serums wurden ferner 10 Oesen der Laboratoriumskultur L. zugesetzt. Beide Emulsionen kommen für 18 Stunden in Eisschranktemperatur und werden häufig umgeschüttelt. Zum Schluss werden beide Proben 1 Stunde in den Thermostaten von 37 ° gebracht. Beide Proben sind stark agglutiniert. jedoch konnte in diesen, wie auch in allen folgenden Versuchen die auffallende Beobachtung gemacht werden, daß der Stamm N. nur in kleinen noch eben deutlich sichtbaren Klümpchen agglutiniert, während der Stamm L. die typische grobe Flockenbildung aufweist. Beide Emulsionen wurden scharf zentrifugiert und die abgegossene, absolut klare Flüssigkeit von neuem der Agglutination mit jedem der beiden Stämme unterworfen. Die Resultate der Agglutination mittels der Zentrifugate sind in der nachstehenden Tabelle zusammengestellt.

Tabelle I.

Versuch mit Pferdetyphusimmunserum.

	Agglutiniert	
	L.	N.
Pferdetyphusimmunserum ohne Vorbehandlung	1/4000 + 1/8000 —	1/2000 + 1/4000 —
Pferdetyphusimmunserum 1 : 400 ausgefällt mit L.	1/400 —	1/400 —
Pferdetyphusimmunserum 1 : 400 ausgefällt mit N.	1/3200 + 1/6400 ± 1/12800 —	1/800 + 1/1600 —

Es ergibt sich aus dieser Tabelle, daß der Stamm L. dem auf 1 : 400 verdünnten Pferdeimmunserum sämtliches Agglutinin entzieht, sodaß das Zentrifugat weder auf den homologen Stamm noch auf den Stamm N. einzuwirken vermag. Ganz anders verhält sich das Zentrifugat der mit dem Stamm N. ausgefällten Serumquote. Hier agglutiniert das Zentrifugat den Stamm L. noch in annähernd derselben Verdünnung wie das unbehandelte Immunserum, während der Stamm N. noch deutlich, aber etwa um $^1/_3$ schwächer agglutiniert wird, wie durch das intakte Pferdeimmunserum. Mit anderen Worten: Die Rezeptoren des Stammes L. entziehen dem Pferdetyphusimmunserum in geeigneten Mengen bei geeignet langem Kontakt sämtliches Agglutinin, der Stamm N. dagegen besitzt zu dem Agglutinin des Pferdeserums eine bedeutend geringere Affinität, sodaß im Zentrifugat des mit Stamm N. ausgefällten Immunserums für den Stamm N. noch $^2/_3$ der ursprünglich vorhandenen Agglutinine nachweisbar sind. Für den Stamm L. dagegen sind sogar keine oder nur sehr geringe Mengen, die nicht weit außerhalb der Versuchsfehlergrenze liegen dürften, entzogen worden. Das Verhältnis zwischen der ursprünglichen Agglutininmenge des Pferdetyphusimmunserums und der Menge, die nach Absorption durch N. noch vorhanden ist, ist für L. im ungünstigsten Falle gleich 1,2 : 1, für N. dagegen mindestens doppelt so hoch; gleich 2,5 : 1, d. h. durch den Stamm N. wird dem Pferdetyphusimmunserum relativ die doppelte Menge von Rezeptoren entzogen, die N. agglutinieren, als solche, die L. agglutinieren.

Diese Tatsache scheint dafür zu sprechen, daß in dem Pferdetyphusimmunserum mindestens 2 verschiedene Agglutinine enthalten sind und daß der Stamm L. beide zu absorbieren vermag, während der Stamm N. allein das für ihn passende Agglutinin zum Teil entzieht, aber für den Rest der Agglutinine offenbar keine Rezeptoren besitzt.

Ein analoger Versuch wurde mit einem Ziegentyphusimmunserum Minka angestellt, das den Stamm L. bis 1 : 3200, den Stamm N. bis 1 : 1600 deutlich agglutinierte.

10 Oesen Typhus-N. und ebenso 10 Oesen Typhus-L. werden in je 5 ccm einer Verdünnung 1 : 100 dieses Ziegentyphusimmunserums aufgeschwemmt, 36 Stunden unter wiederholtem Schütteln in Eisschranktemperatur und dann noch 1 Stunde bei 37° belassen, alsdann wird scharf zentrifugiert und der Agglutinationswert der Zentrifugate mit beiden Stämmen bestimmt.

Aus Tabelle II ergibt sich ein ganz analoges Verhalten, wie es bei Pferdeimmunserum konstatiert worden ist, nur ist hier durch den Stamm N. noch eine größere Menge der für die homologe Rasse passenden Agglutinine entzogen worden und gleichzeitig eine gewisse Menge der für den Stamm L. passenden. Das Verhältnis zwischen der ursprünglich vorhandenen und den nach Absorption durch N. noch nachweisbaren Agglutinine ist für L. = 2 : 1, für N. dagegen = 8 : 1, also hat der Stamm N. 4 mal mehr Agglutinin für N. als für L. entzogen.

Tabelle II.

Versuch mit Ziegentyphusimmunserum.

	Agglutiniert L.	Agglutiniert N.
Ziegentyphusimmunserum ohne Vorbehandlung . .	1/3200 + 1/6400 —	1/1600 + 1/3200 —
Ziegentyphusimmunserum 1 : 100 ausgefällt mit L.	1/100 + 1/200 —	1/100 + 1/200 —
Ziegentyphusimmunserum 1 : 100 ausgefällt mit N.	1 1600 + 1/3200 ± 1/6400 —	1/200 + 1/400 —

Genau in gleicher Weise fielen schließlich noch die Versuche aus, die in ganz analoger Weise mit einem Typhus-Esel-Trockenimmunserum ausgeführt wurden und in der Tabelle III zusammengestellt sind. Inzwischen hatte die Agglutinabilität des Stammes N. wohl durch die fortgesetzte Züchtung so weit zugenommen, daß sie annähernd die gleiche geworden war, wie die des Stammes L. Beide wurden nämlich bis 3200 durch das Eselserum agglutiniert — wenn auch der Stamm L. deutlicher als N.

Tabelle III.

Versuch mit Eseltyphusimmunserum.

	Agglutiniert L.	Agglutiniert N.
Eseltyphusimmunserum .	1/3200 + 1/6400 —	1/3200 + 1/6400 —
Eseltyphusimmunserum 1 : 100 ausgefällt mit L.	1/200 + 1/400 ±	1/200 + 1/400 ±
Eseltyphusimmunserum ausgefällt mit N. . . .	1 1600 + 1/3200 ± 1/6400 —	1/400 + 1/800 —

Das Resultat der in den 3 Tabellen niedergelegten Versuche ist ganz eindeutig und zeigt das oben angegebene merkwürdige Verhalten im Rezeptorenapparat eines frisch aus dem Organismus gezüchteten Typhusstammes. Wenn wir nun hierfür eine Erklärung suchen, so wäre zunächst an die Möglichkeit zu denken, daß nur ein Schwund der funktionellen Gruppen eines Teiles der Agglutininrezeptoren beim Stamm N. eingetreten war. Dies kann jedoch nicht der Fall sein, denn in diesem Falle hätte ja der Stamm N. in gleicher Weise wie L. sich bezüglich des Absorptionsvermögens verhalten müssen. Nehmen wir einen absoluten Mangel von L.-Rezeptoren bei dem Stamm N. an,

so dürfte bei einer Verimpfung mit dem Stamm N. das Tier kein Agglutinin für L. bilden. Der Versuch bestätigt diese Annahme keineswegs, vielmehr ergab sich bei der Impfung eines Kaninchens mit $^1/_{10}$ Oese N. ein Serum, das zwar den Stamm N. bedeutend stärker bis 1 : 1600, zugleich aber noch den Stamm L. bis 1 : 800 agglutinierte. Es ist daher auch die Annahme hinfällig, daß die bei dem Stamm L. vorhandene größere Rezeptorenquote bei N. gänzlich fehlt, oder durch den Aufenthalt im Tierkörper atrophiert ist. Wir müssen vielmehr annehmen, daß ein geringer Teil der L.-Rezeptoren, wie sich ja auch aus den Bindungsversuchen mit Ziegenserum ergibt, an dem N.-Bakterium vorhanden ist, und daß dieser groß genug ist, um zur Agglutininbildung auszureichen. Die immerhin relativ beträchtliche Bildung von Agglutinin, die durch die Injektion von $^1/_{10}$ Oese N. für den Stamm L. erreicht wird, legt aber auch die Möglichkeit nahe, daß die L.-Rezeptoren bei dem Stamm N. nicht zum großen Teil gänzlich zerstört sind, sondern nur in eine Modifikation umgewandelt sind, in der zwar ihre Affinität zu dem Agglutinin nahezu vollständig geschwunden ist, in der sie aber zur Bildung von Agglutinin im Tierkörper noch befähigt sind.

Unter dieser Annahme einer abnormen Schwächung funktionstüchtiger agglutininbindender Gruppen an der Oberfläche der Bakterien des Stammes N. dachte ich an die Möglichkeit, durch einen künstlich herbeigeführten Zerfall der Bakterien neue bindende Gruppen zu erschließen und dann die Absorptionsfähigkeit der Bakterien für Agglutinin zu erhöhen. Von diesem Gesichtspunkte aus wurde eine bestimmte Bakteriendosis des Stammes N zunächst 3 Stunden bei 60° abgetötet und dann nach weiteren 12 Stunden der Autolyse im Thermostat von 37° überlassen. Diese Bakterienemulsion sowie eine gleiche Dosis frischer lebender Bakterien wurde in analoger Weise, wie in voraufgehenden Versuchen, bei einer Temperatur, bei der eine Vermehrung der lebenden Bakterien ausgeschlossen war, 18 Stunden belassen, dann noch 1 Stunde in den Brutschrank von 37° gebracht und zentrifugiert. Es ergab sich, daß die beiden Zentrifugate den Stamm L. in gleicher Weise agglutinierten — eine vermehrte Absorption von Agglutinin durch die digerierten Bakterien war also nicht erfolgt.

Ueberblicken wir unsere Versuche, so ergibt sich als Resultat die Tatsache, daß der frisch aus dem Stuhl gezüchtete Stamm N. weniger oder mit schwächerer Affinität ausgestattete Rezeptoren für bestimmte Agglutinine besitzt, als der Laboratoriumstamm L. Höchstwahrscheinlich hat er zum größeren Teil nur Rezeptoren für ein bestimmtes Agglutinin.

Leider sind diese Versuche insofern unvollständig geblieben, als sie über die Ursache der hohen Agglutinationsresistenz speziell gegenüber Menschenserum keinen Aufschluß geben. Es wäre hier die Frage zu entscheiden gewesen, ob die Anagglutinabilität die Folge eines Rezeptorenschwundes der für das menschliche Agglutinin passenden Rezeptoren ist, oder ob umgekehrt bei dem Kampf des Bakteriums mit dem Organismus eine derartige Hypertrophie der spezifischen Rezeptoren eingetreten ist, daß die Agglutininmenge im

Serum relativ zu gering ist, um die Zahl der für den Eintritt der Zusammenballung notwendigen Gruppen zu besetzen.

Auf eine Beantwortung dieser Fragen mußte ich leider aus Mangel an geeignetem Menschentyphusimmunserum verzichten, ich glaubte aber, die von mir erhobenen Befunde dennoch mitteilen zu sollen, um damit eine Bearbeitung der angeregten Fragen von klinischer Seite zu veranlassen.

Meinem hochverehrten Chef, Herrn Professor R. Pfeiffer, danke ich für das fördernde Interesse, das er meinen Untersuchungen entgegengebracht hat.

Literatur.

1) Pfeiffer und Kolle, Zeitschr. f. Hyg. 1893. Bd. 21. S. 203.
2) Van de Velde, La Cellule. 1894. Bd. 10.
3) Achard und Bensande, Compt. rendu de la Soc. de Biol. 1896. p. 940.
4) Johnston und Mc. Taggard, Montreal med. Journ. 1897. Bd. 25. p. 709. Zitiert nach Eisenberg, Zentralbl. für Bakt. Abt. I. 1903. Bd. 34. S. 739.
5) Förster, Zeitschr. f. Hyg. 1897. Bd. 24. S. 508.
6) Mills, Compt. rend. d. XII. intern. Congr. de méd. 1898. Moscou. Bd. 3. p. 167. Zit. n. Eisenberg.
7) Eisenberg und Volk, Zeitschr. f. Hyg. 1902. Bd. 40. S. 155.
8) Bail, Archiv f. Hyg. 1902. Bd. 42. S. 307.
9) Wassermann, Zeitschr. f. Hyg. 1903. Bd. 42. S. 267.
10) Kirstein, ibid. 1904. Bd. 46. S. 229.
11) Nicolle und Trénell, Annal. Inst. Past. 1902. Bd. 16. p. 562.
12) R. Pfeiffer, Bericht d. deutsch. Pestkommission. 1896.
13) Wright und Lamb, Lancet. 1899. p. 172.
14) Kolle und Otto, Zeitschr. f. Hyg. 1902. Bd. 41. S. 369.
15) Aronson, Berl. klin. Wochenschr. 1902. S. 979.
16) Meyer, F., Deutsche med. Wochenschr. 1902. S. 751.
17) Tarchetti, Clin. med. ital. 1899. Bd. 28. p. 16.
18) Ransom und Kitashima, Deutsch. med. Wochenschr. 1897. S. 295.
19) Saquépée, Annal. Inst, Past. 1901. Bd. 15. p. 249.
20) Walker, Journ. of Path. and Bakt. 1902. p. 34.
21) Müller, P. Th., Münch. med. Wochenschr. 1903. S. 56.
22) Kossel, Berl. klin. Wochenschr 1898.
23) Camus und Gley, Arch. de Pharmacodyn. 1898. Bd. V.
24) Ehrlich, Schlußbetrachtungen, Nothnagels spez. Pathol. u. Therapie. Bd. 8. 1901. Wien.
25) Rodet, Journ. de physiol. et pathol. gén. Bd. II. p. 154. 1900.
26) Weeny, Lancet. 1899. p. 380.
27) Smith und Tement, Brit. med. Journ. 1899. Bd. 1. p. 193.
28) Smith, Philad. med. Journ. 1900.
29) Remlinger, Revue de méd. 1900. Bd. 20. p. 998.
30) Rehns, Compt. rend. de la Soc. de biol. 1901.
31) Horrocks, Journ. of Hyg. 1901. Bd. I. p. 202.
32) Baneel, Journ. de phys. et de path. gén. 1902. Bd. 4. p. 519.
33) Courmont, ibid.
34) Klinger, Zentralbl. f. Bakt. Abt. I. 1902. Bd. 32. S. 542.
35) Eisenberg, ibid. 1903. Bd. 34. S. 739.

Druck von L. Schumacher in Berlin N. 24.



Fig. 1.
Bilirubin crystallized from chloroform magnified. 390 Times.



Fig. 2.
Bilirubin crystallized from chloroform magnified. 390 Times.



Fig. 3.
Bilirubin crystallized from a mixture of dimethyloriline and chloroform magnified 330 Times.

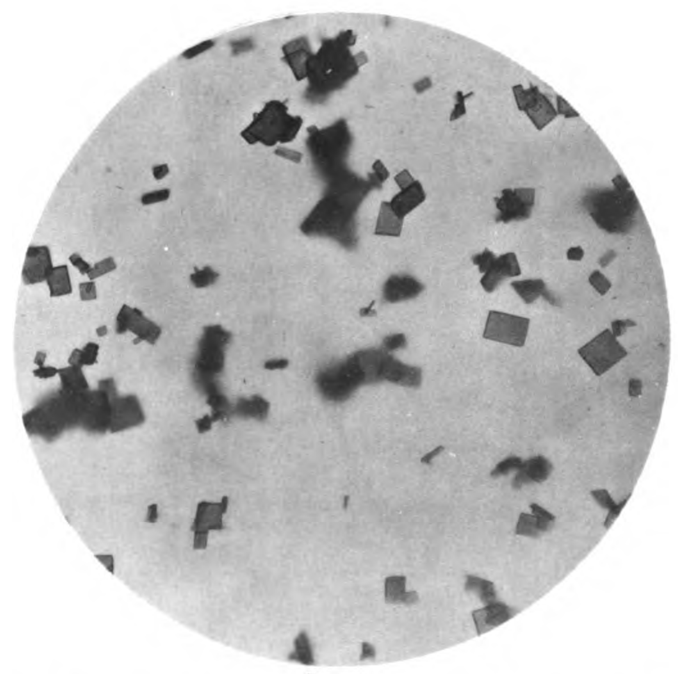


Fig. 4.
Bilirubin crystallized from chloroform bycooling vevy slowly magnified. 330 Times.

All these Photographs were made by Professor S. H. Gage of Correll University to whom we wish hepe to express our thanks.

Beiträge
zur
wissenschaftlichen Medicin und Chemie.



Festschrift

zu Ehren

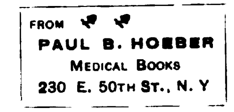
des sechszigsten Geburtstages

von

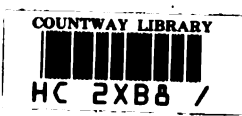
Ernst Salkowski.

Mit 1 Porträt, 2 Tafeln und Textabbildungen.

Berlin 1904.
Verlag von August Hirschwald.



Druck von L. Schumacher in Berlin N. 24.


COUNTWAY LIBRARY
HC 2XB8 /






Digitized by Google

